T Elster
Berlijn 1902.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548108_0010

Tierexperimentelle Untersuchungen zum Einfluß des Hypothalamus auf die weibliche Sexualreifung

D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr.med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät des Wissenschaftlichen Rates
der Humboldt-Universität zu Berlin

von
Dipl.med. Tobias Flöter
geb. am 5.7. 1957 in Spremberg

Dipl.med. Gerold Kreuz
geb. am 21.9. 1956 in Wittichenau

Dekan: Prof. Dr.sc.med.H.David

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. vet. habil. F. Jöchle
2. Doz. Dr. sc. med. Knappe
3. Prof. Dr. sc. med. Göretzlehner

Berlin, den 10.12.1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Erklärung der Abkürzungen

APM	Area praeoptica medialis
CB 154	2-Br-*d*-Ergocriptin
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
LH	Luteinisierendes Hormon
LH-RH	Luteinizing hormone-releasing hormone
NVI	Nucl. ventromedialis und infundibularis
ÖB	Östradiolbenzoat
PMSG	Stutenserumgonadotropin
STH	Somatotropes Hormon
VÖ	Vaginalöffnung

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	1
1.1.	Definition der Pubertät	1
1.2.	Pubertas praecox beim Menschen	2
2.	Literaturübersicht	6
2.1.	Deafferentationen des Hypothalamus bei der weiblichen Ratte	6
2.2.	Durch Läsionen im Hypothalamus erzeugte Pubertas praecox bei Versuchstieren	9
2.3.	Der negative Feedback der Östrogene	16
2.3.1.	Hypothalamische Wirkungsorte der Östrogene beim negativen Feedback	18
2.3.2.	Der negative Feedback der Östrogene während der Sexualreifung weiblicher Ratten	22
2.4.	Die präpuberale Desensibilisierung des Hypothalamus gegenüber der gonadotropin-hemmenden Östrogenwirkung	27
2.5.	Der Einfluß von Prolaktin auf den Pubertätseintritt	30
3.	Aufgabenstellung	35
4.	Material und Methoden	36
5.	Ergebnisse	41
5.1.	Der Einfluß einer rostro-dorsalen Deafferentation des Hypothalamus auf den Eintritt der Pubertät	41
5.2.	Die Wirkungen von bilateralen Läsionen in der Area praeoptica medialis (APM) oder im Gebiet der Nucl. ventromedialis und infundibularis (NVI) am 16., 26. oder 31. Lebenstag auf den Eintritt der Pubertät bei der weiblichen Ratte	44

		Seite
5.3.	Einfluß von am 21. oder 27. Lebenstag durchgeführten bilateralen Läsionen in der APM oder im Gebiet der NVI auf die gonadotropinhemmende Östrogenwirkung	50
5.4.	Der Einfluß einer Behandlung mit CB 154 auf den pubertätsbeschleunigenden Effekt von am 16. oder 27. Lebenstag durchgeführten Läsionen in der APM oder im Gebiet der NVI	53
6.	Diskussion	56
7.	Zusammenfassung	65
8.	Literaturverzeichnis	70

1. Einleitung

Die weibliche Pubertät ist Gegenstand zahlreicher experimenteller und klinischer endokrinologischer Untersuchungen der letzten Jahre. Trotzdem sind die neurohormonalen Mechanismen, die für den Pubertätseintritt in einem bestimmten Alter bzw. Entwicklungsstadium verantwortlich sind, noch weitgehend unbekannt. Die Kenntnis dieser Mechanismen ist aber von wesnetlicher klinischer Bedeutung, da pathologische Abweichungen in der Sexualreifung relativ häufig sind. Ebenso ist der seit etwa 100 Jahren in allen hochentwickelten Ländern zu beobachtende Prozeß der Pubertätsakzeleratio bisher nur wenig erforscht.
Die Untersuchung dieser Phänomene wurde in den letzten Jahren durch die Entwicklung und Anwendung des Radioimmunoassay für die Bestimmung der Gonadotropine und gonadalen Steroidhormone im Blut wesentlich intensiviert. Es zeigte sich dabei, daß grundlegende Reifungsprozesse bei Mensch und Versuchstier wahrscheinlich übereinstimmen, die tierexperimentellen Ergebnisse aber nicht in allen Fällen unmittelbar auf den Menschen übertragen werden können.

1.1. Definition der Pubertät

Die Pubertät ist die Periode, in der der Organismus die sexuelle Reife erlangt. Es ist der Zeitraum, in dem sich die sekundären Geschlechtsmerkmale ausbilden und die Sexualorgane ihre volle Funktion aufnehmen. Dabei kommt es zu konstitutionellen Veränderungen, die zur vollständigen Differenzierung der beiden Geschlechter führen (MARSHALL, 1922).
BARNES u. Mitarb. (1974) stellen die Pubertät als den Lebensabschnitt dar, in dem der Übergang von der sexuellen Unreife der Kindheit zu der Reife des Erwachsenenlebens stattfindet.

Die Pubertät ist damit eine entscheidende Periode in der physischen und psychischen Entwicklung eines jeden Menschen, die sowohl physiologische als auch gesellschaftliche Veränderungen für jedes Individuum beinhaltet.

1.2. Pubertas praecox beim Menschen

Eine Pubertas praecox liegt dann vor, wenn die sekundären Geschlechtsmerkmale und funktionstüchtige Sexualorgane bei Mädchen vor dem 8. und bei Jungen vor dem 1o. Lebensjahr auftreten (WILKINS, 1957; BIERICH, 1980; BARNES u. Mitarb., 1974).
Das Krankheitsbild wird in eine echte Pubertas praecox und in eine Pseudopubertas praecox unterteilt.
Die Pseudopubertas praecox ist durch das vorzeitige Auftreten von sekundären Geschlechtsmerkmalen bei fehlender Aktivierung der Gonadenfunktion charakterisiert.
Die echte Pubertas praecox wird in zwei Formen unterteilt: die idiopathische und die neurogene Pubertas praecox.
Die idiopathische Form ist die häufigste und muß bei Mädchen zu 75 % als Ursache eines vorzeitigen Pubertätseintritts angesehen werden (SAUL BALAGURA u. Mitarb., 1979).
Es kommt hierbei zu einer frühzeitigen Aktivierung des Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Systems unklarer Genese. Die Prognose ist generell gut, die sexuellen und reproduktiven Funktionen entwickeln sich normal, und es findet bei Frauen keine vorzeitige Menopause statt. Durch den beschleunigten Reifungsprozeß kommt es aber zu einem vorzeitigen Epiphysenschluß und damit im Erwachsenenalter zum Kleinwuchs.

Nach BARNES u. Mitarb. (1974) kann die echte vorzeitige Pubertät durch den Einfluß eines geschlechtsgebundenen autosomalen Gens mit fast vollständiger Penetranz hervorgerufen werden. Die Autoren zeigen, daß die idiopathische Pubertas praecox familiär gehäuft vorkommen kann, und beschreiben einen Erbgang über mehrere Generationen, bei denen die vorzeitige Pubertät nur bei Jungen auftrat. Wenn kein genetischer Faktor feststellbar ist, kann nach JOLLY (1955) die idiopathische Pubertas praecox auch als Ergebnis einer "Streuung", wie sie bei verschiedenen physiologischen Prozessen erkennbar wird, betrachtet werden.

Für die neurogene Pubertas praecox sind Läsionen im Bereich des Hypothalamus verantwortlich. Als DOTT (1938) und WEINBERGER und GRANT (1941) den Zusammenhang zwischen Tumoren im Hypothalamus und Pubertas praecox feststellten, wurde der klinische Hinweis dafür gegeben, daß das Zentralnervensystem entscheidend an der Kontrolle der Sexualreifung beteiligt ist. Zunächst aber konzentrierte sich das Interesse auf die Epiphysentumoren, die oft in Verbindung mit Pubertas praecox beobachtet wurden (HALDEMAN, 1927; HORRAX und WYATT, 1947; KITAY, 1953; MORLEY, 1954; BRUTON u. Mitarb., 1961).
MORLEY (1954) untersuchte eine große Anzahl von Fällen mit Epiphysentumoren und fand, daß bei kaudaler Ausbreitung der Tumoren relativ selten, jedoch bei rostraler Ausbreitung in Richtung Hypothalamus häufig eine vorzeitige Pubertät auftrat. Spätere Studien von WILKINS u. Mitarb. (1965), und REICHLIN (1968) zeigten, daß bei Epiphysentumoren, die mit einer Pubertas praecox verbunden waren, der Hypothalamus stets mitbetroffen war. Von beiden Autoren wurden die Hypothesen aufgestellt, daß Epiphysentumoren durch direktes Einwachsen in den Hypothalamus hemmende Strukturen zerstören, oder daß gonadotropinhemmende Effekte durch Epiphysenhormone ausgeschaltet werden.

Es wurde daraufhin der Einfluß hypothalamischer Mechanismen an die erste Stelle gesetzt (DAVIDSON, 1969).
Für diese Annahme lieferten schon DOTT (1938) sowie WEINBERGER und GRANT (1941) klinische Befunde, die zeigten, daß Läsionen der kaudalen Region des Hypothalamus eine Beschleunigung der sexuellen Reifung erzeugen.
BAUER (1954, 1959) wies dann nach, daß eine Zerstörung des rostralen Teils des Hypothalamus Hypogonadismus auslöst.
Ursachen einer sexuellen Frühreife sind vor allem hypothalamische Hamartome (BRONSTEIN u. Mitarb., 1942; RICHTER, 1951; LIST u. Mitarb., 1958; SCHMIDT u. Mitarb., 1958; WOLMAN und BALMFORTH, 1963; LOOP, 1964; DONOVAN und VAN DER WERFF TEN BOSCH, 1965; NORTHFIELD und RUSSEL, 1967; BIERICH u. Mitarb., 1967; BACK u. Mitarb., 1969; SCHONBERG, 1971; TESTARD, 1974; JUDGE u. Mitarb., 1977; SAUL BALAGURA u. Mitarb., 1979). Dieses häufig an der Hirnbasis, dem Tuber cinereum, den Mammilarkörpern und am Boden des dritten Ventrikels gelegene hypertrophierte, pseudotumoröse und hyperplastische Gewebe komprimiert Teile des Hypothalamus. Bei Fällen mit Pubertas praecox, die vor dem 3. Lebensjahr auftreten, sind Hamartome die häufigste Ursache.
Verschiedene Forscher (LIST u. Mitarb., 1958; RICHTER, 1951; WOLMAN und BALMFORTH, 1963) nehmen an, daß bei Hamartomen, die zur Entwicklung der Pubertas praecox führen, eine exzessive neuronale Aktivität mittels myelinisierter Verbindungen zum Hypothalamus bestehen könnte.
Bei Hamartomen, die keine Nervenfaserverbindungen zeigten, fanden die Autoren keinen vorzeitigen Pubertätseintritt.
DRIGGS und SPATZ (1977) vertreten dagegen eine neurosekretorische Theorie für die Pubertas praecox bei Abwesenheit von neuronalen Verbindungen zwischen Hamartom und Hypothalamus. Sie nehmen an, daß in diesen Fällen hormonell bedingte Störungen vorliegen, die die Feedback-Mechanismen durchbrechen.

Astrozytome, eine weitere Art von Tumoren der hypothalamischen Region, rufen eine Pubertas praecox erst nach dem 3. Lebensjahr hervor. Sie werden bei Jungen häufiger festgestellt.

Das Astrozytom kommt oft in Verbindung mit einer Neurofibromatose vor (WEINBERGER und GRANT, 1941; PAPEZ und ECKER, 1947; GLOBUS und GLOBUS, 1942; MORLEY, 1954; COCCAGNA, 1964; SIGURJONSDOTTIR und HAYLES, 1968; HUNG u. Mitarb., 1971; LIN u. Mitarb., 1972).
Für alle Tumoren im Bereich des Hypothalamus gilt, daß nicht die pathologische Natur der Läsionen, sondern die Lage und Größe der Tumoren die auftretenden Veränderungen bestimmen (MORLEY, 1954).
Weitere Ursachen der Pubertas praecox können ein Hydrocephalus internus, Meningitiden und Encephalitiden sein (LANGE-COSACK, 1951, 1952).
Es gibt aber auch eine Reihe von Faktoren, die außerhalb des Gehirns liegen und ebenfalls einen vorzeitigen Pubertätseintritt bewirken. Bei Patienten mit Hyperthyreose und Pubertas praecox fanden VAN WYK und GRUMBACH (1960) eine Überproduktion von TSH und Gonadotropinen und nehmen als Ursache für den vorzeitigen Pubertätseintritt eine gemeinsame Dysfunktion der Rückkopplungsmechanismen der Schilddrüsen- und Gonadenhormone an. SAUL BALAGURA u. Mitarb. (1979) geben neben der Hyperthyreose auch die polyostotische Knochendysplasie und die congenitale virilisierende adrenale Hyperplasie als Ursachen nicht cerebral bedingter sexueller Frühreife an.

2. Literaturübersicht

2.1. Deafferentationen des Hypothalamus bei der weiblichen Ratte.

Der Hypothalamus hat eine wesentliche Stellung im Rahmen des Regulationssystems Hypothalamus-Hypophyse-Gonaden. Mittels Durchtrennung seiner Afferenzen konnten wichtige neue Erkenntnisse über seine Funktionen bei der Regulation der Sexualfunktionen gewonnen werden. HALASZ (1969) unterscheidet folgende Deafferentationsmethoden:

a) inkomplette Deafferentation

Dabei werden bilateral die dorsalen und kaudalen Verbindungen des mediobasalen Hypothalamus durchtrennt, es bleiben nur die Verbindungen zwischen vorderem Hypothalamus und mediobasalem Hypothalamus erhalten. Nach derartigen Deafferentationen behalten die Versuchstiere ihre Fähigkeit zur Ovulation.

b) frontale Deafferentation

Nur die Verbindungen zwischen vorderem und mediobasalem Hypothalamus werden durchtrennt. Hierbei werden keine Ovulationen beobachtet.

c) rostrale Deafferentationen der Area praeoptica medialis

Die rostralen, lateralen und dorsalen Verbindungen der Area praeoptica werden bilateral zerstört. Nach dieser Deafferentation können nur bei einigen Tieren Ovulationen nachgewiesen werden.

d) komplette Deafferentation

Es werden alle Afferenzen zum mediobasalen Hypothalamus unterbrochen; damit sind die Tiere nicht in der Lage zu ovulieren.

TALEISNIK u. Mitarb. (1970) beschreiben weitere Deafferentationsmethoden:

a) Ein Horizontalschnitt in Höhe der vorderen Kommissur. Dieser Schnitt unterbricht die dorsalen Verbindungen zwischen der Area praeoptica medialis und dem limbischen System. Der Schnitt wird als "preoptic roof section" bezeichnet. Tiere, bei denen solche Deafferentationen durchgeführt werden, haben nach einer kurzzeitigen Unterbrechung normale Zyklen und ovulieren normal.
b) Ein frontaler Schnitt kurz hinter dem Chiasma opticum unterbricht die hypothalamischen Verbindungen mit der Area praeoptica medialis und stellt die sogenannte "retrochiasmatic section" dar. Diese Tiere weisen einen persistierenden Östrus und keine Ovulationen auf.
Die Isolation des mediobasalen Hypothalamus von allen afferenten Nervenfasern mittels eines speziellen Messers führten HALASZ und PUPP (1965) und HALASZ und GORSKI (1967) durch. Sie ließen bei dieser Deafferentationsmethode nur die Verbindungen des Hypothalamus über den Hypophysenstiel zur Hypophyse bestehen. Die Ergebnisse dieser Versuche waren sehr unterschiedlich. Einige Ratten hatten polyfollikuläre Ovarien und einen konstanten vaginalen Östrus, während bei anderen Tieren in den Ovarien nur alte Corpora lutea und ein konstanter vaginaler Diöstrus nachgewiesen wurden. Allerdings beobachteten die Autoren, daß die anovulatorischen Rattenweibchen auf eine Kastration mit der Entwicklung von Kastrationszellen und einem Anstieg der hypophysären LH-Konzentration reagierten. HALASZ und GORSKI (1967) schlußfolgern, daß der mediobasale Hypothalamus zu einer autonomen Aktivität fähig ist und Gonadotropin-Freisetzungshormon in Konzentrationen sezerniert, die die normale gonadotrope Hypophysenfunktion erhalten.
Bleiben die afferenten Fasern von der Area praeoptica medialis zum mediobasalen Hypothalamus erhalten, ist auch eine erhöhte Produktion des Gonadotropin-Freisetzungshormons möglich, die zum ovulationsinduzierenden Anstieg der hypophysären Gonadotropine führt.

Ähnliche Ergebnisse wurden von TALEISNIK u. Mitarb. (1970) beschrieben, die durch Anwendung der "preoptic roof section" die limbischen Afferenzen der Area praeoptica medialis durchtrennten. Sie stellten fest, daß die zyklische und tonische Ausschüttung der Gonadotropine sowie der negative Feedback der Ovarialsteroide erhalten bleiben.

HAYASHI und MIZUKAMI (1979) untersuchten die Auswirkungen von Deafferentationen zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Sie deafferentierten Rattenweibchen am 2. oder 28. Lebenstag zwischen dem rostralen Ende der vorderen Kommissur und dem kaudalen Ende des Nucl. infundibularis. Bei den am 2. Lebenstag deafferentierten Tieren wurden am 60. Tag Corpora lutea in den Ovarien gefunden. Die Deafferentationswunden waren vollständig geheilt und die Zahl der Neurone nur wenig reduziert. Die am 28. Lebenstag operierten Rattenweibchen wiesen dagegen am 60. Tag ein persistierendes Östrussyndrom und polyfollikuläre Ovarien auf. Entlang des Deafferentationsschnittes war nur Bindegewebe nachzuweisen. HAYASHI und MIZUKAMI schließen daraus, daß sich die synaptischen Verbindungen zwischen den Neuronen im mediobasalen Hypothalamus erst nach dem 2. Lebenstag ausbilden, die Neurone in diesem Alter aber schon determiniert sind und nach einer Zerstörung nicht ersetzt werden können.

Die Auswirkungen einer partiellen Deafferentation des Hypothalamus auf den Eintritt der Pubertät bei der weiblichen Ratte wurden von BROWN-GRANT und RAISMAN (1972) beschrieben. Sie durchtrennten bilateral den ventralen amygdalo-fugalen Weg und die dorsale Fornix und unterbrachen damit limbische Afferenzen zum medialen Hypothalamus. Bei 24 Tage alten präpuberalen Rattenweibchen kam es dabei zur Vorverlegung der Vaginalöffnung und der 1. Ovulation.

Die Autoren schließen daraus, daß der Hippocampus einen hemmenden Einfluß auf die LH-Sekretion hat.

Die gonadotropinkontrollierende Funktion der mediokortikalen Amygdala und deren Einfluß auf eine durch PMSG induzierte Superovulation wurden von DÖCKE und MOLDENHAUER (1977) mittels bilateraler Durchtrennung der Stria terminalis untersucht. Diese führte bei 24 Tage alten Rattenweibchen zu einer vollständigen und im Alter von 28 Tagen zu einer weitgehenden Unterdrückung der Superovulationsreaktion auf die PMSG-Behandlung. Die Studien von BROWN-GRANT und RAISMAN (1972) und von DÖCKE und MOLDENHAUER (1977) zeigen, daß wahrscheinlich extrahypothalamische Strukturen in den sexuellen Reifungsprozeß der weiblichen Ratte einbezogen sind.

Eine stärkere Wirkung auf den Zeitpunkt des Pubertätseintritts üben Deafferentationen in Hypothalamusnähe aus. RAMALEY und SIECK (1975) isolierten den mediobasalen Hypothalamus bei 3 Wochen alten Rattenweibchen, indem sie in Höhe der suprachiasmatischen Kerne die zum Hypothalamus führenden Nervenbahnen durchtrennten und erzielten damit einen deutlich vorverlegten Pubertätseintritt.

2.2. Durch Läsionen im Hypothalamus erzeugte Pubertas praecox bei Versuchstieren.

Neben den beschriebenen Deafferentationen kann eine vorzeitige Pubertät bei weiblichen Ratten auch durch Läsionen im Hypothalamus ausgelöst werden.
Als erste stellten dies DONOVAN und VAN DER WERFF TEN BOSCH (1956/1959) fest, die durch Läsionen im vorderen und mediobasalen Teil des Hypothalamus infantiler Rattenweibchen einen vorzeitigen Pubertätseintritt erzielten. Sie gelangten zu der Ansicht, daß durch den gewebszerstörenden Effekt der Läsionen Hemmimpulse der

Gonadotropinsekretion beseitigt werden und dadurch der Pubertätseintritt vorverlegt wird. In späteren Versuchen von BOGDANOVE und SCHOEN (1959), ELWERS und CRITCHLOW (1960), HOROWITZ und VAN DER WERFF TEN BOSCH (1962) und SCHIAVI (1964) konnte der pubertätsbeschleunigende Effekt von Läsionen im vorderen Hypothalamus bestätigt werden. SCHIAVI (1964) verwendete in seinen Versuchen Hochfrequenzstrom, um einen Stimulationseffekt auszuschließen. Er lädierte Gebiete vom Nucl. suprachiasmaticus bis in den praemamillären Teil des Hypothalamus und konnte in allen Fällen eine Beschleunigung der Sexualreifung erzeugen. GELLERT und GANONG (1960) fanden nur nach Läsionen im hinteren tuberalen Bereich, nicht aber im vorderen Hypothalamus eine Vorverlegung der Vaginalöffnung und der ersten Ovulation. Es muß hierbei erwähnt werden, daß in ihren Versuchen direkter Strom und Stahlelektroden verwendet wurden, wodurch nicht nur eine Zerstörung von Hypothalamusgewebe herbeigeführt, sondern gleichzeitig ein Stimulationseffekt erzeugt wurde. Durch den direkten Strom werden Ionen aus der Stahlelektrode in das umgebende Gewebe freigesetzt, die den läsionsbedingten Entzündungsherd unterhalten (EVERETT und RADFORD, 1961; VELASCO, 1972).

HOROWITZ und VAN DER WERFF TEN BOSCH (1962) wiesen in ihren Versuchen nach, daß der Zeitpunkt der vorzeitigen Vaginalöffnung nicht vom Alter der Tiere bei der Läsion abhängt. Die am 3. und 4. Tag lädierten Ratten zeigten die Vaginalöffnung im gleichen Zeitraum wie die in einem späteren Alter lädierten Tiere, was eher auf einen chronischen Effekt der Zerstörung als auf einen akuten Stimulationseffekt hinweist.

Im Gegensatz dazu ist die Ausdehnung der Läsionen wahrscheinlich von Bedeutung. Umfangreiche Zerstörungen des Nucl. infundibularis führten zu einer Atrophie der Gonaden (BOGDANOVE und SCHOEN, 1959).
CORBIN und SCHOTTELIUS (1960/1961), die das Gebiet zwischen Corpus mamillare und Nucl. ventromedialis lädierten, beobachteten eine Hemmung der Entwicklung der Fortpflanzungsorgane, eine Verzögerung der Vaginalöffnung und das Fehlen von Zyklen, und die vollständige Ausschaltung der Neurone des Nucl. infundibularis durch l-Mononatriumglutamat bewirkte eine Verzögerung der Vaginalöffnung, Ovaratrophie und irreguläre Zyklen (RODRIGUEZ-SIERRA u. Mitarb., 1980).

Die Bedeutung der Läsionsgröße für den Pubertätseintritt wurde von MEIJS-ROELOFS und MOLL (1972) ausführlicher untersucht. Für den vorderen Hypothalamus wurden bei ansteigender Läsionsgröße eine zunehmende Vorverlegung der Vaginalöffnung und eine Tendenz zu abnormen Zyklen, d.h. zu verlängerten oder persistierenden Östrusperioden festgestellt. Schon durch kleinste Läsionen im mittleren Hypothalamus erzielten die Autoren dagegen eine sehr starke Vorverlegung der Vaginalöffnung, wenn die Zerstörung auf den Nucl. infundibularis beschränkt blieb. Größere Läsionen, die auch andere Kerngebiete mit einbezogen, hatten einen geringeren Effekt.
Im Gegensatz zu den Läsionen im vorderen Hypothalamus wurden die Ovarialzyklen nach der Vaginalöffnung nicht beeinflußt. Diese Ergebnisse entsprechen denen von CRITCHLOW und BAR-SELA (1967), die ebenfalls nach Läsionen im vorderen Hypothalamus einen persistierenden vaginalen Östrus festgestellt hatten.

MEIJS-ROELOFS und MOLL (1972) sehen die verlängerten bzw. persistierenden Östrusperioden bei vorverlegter Vaginalöffnung als einen inhärenten Effekt der Läsionen an, wobei hier keine echte Pubertät im Sinne der Pubertätsdefinition von CRITCHLOW und BAR-SELA ("Pubertät ist ein Enticklungsstadium, in dem die Reproduktion möglich wird") auftritt. Auch GRAY u. Mitarb. (1978) sahen nach Läsionen der präoptischen und suprachiasmatischen Strukturen des Hypothalamus eine Anovulation, wobei Läsionen im Nucl. suprachiasmaticus wirksamer als solche in der Area praeoptica medialis waren. WIEGAND u. Mitarb. (1980) konnten durch diskrete Läsionen des Nucl. suprachiasmaticus die oben genannten Befunde bestätigen.
Läsionen im Nucl. suprachiasmaticus verhindern die zyklischen Ovulationen wahrscheinlich über eine Ausschaltung des von diesem Kerngebiet ausgehenden zircadianen Signals, das bei Ratten die kritische Periode für die präovulatorische Gonadotropinausschüttung bestimmt (BROWN-GRANT und RAISMAN, 1977; BROWN-GRANT u. Mitarb., 1977; CLEMENS u. Mitarb., 1976; GRAY u. Mitarb., 1978).
Im Unterschied zu diesen Befunden fanden DÖCKE u. Mitarb. (1976) nach Läsionen in der Area praeoptica medialis eine echte Vorverlegung der Pubertät einschließlich vorzeitiger Ovulation mit nachfolgenden normalen Vaginalzyklen. Gleiche Ergebnisse berichten SHERWOOD und TIMIRAS (1974), die nach Läsionen des rostralen Hypothalamus eine echte Ebertas praecox bei den Tieren fanden, deren Nucl. suprachiasmatici nicht bzw. nur gering zerstört waren.
Über die Wirkungsmechanismen der Läsionen im vorderen und mittleren Hypothalamus bestehen bis heute noch Unklarheiten, so daß verschiedene Hypothesen aufgestellt wurden.

DONOVAN und VAN DER WERFF TEN BOSCH (1965) bezweifelten, daß Läsionen bedeutende Anteile des Hypothalamus zerstören, da die normale reproduktive Funktion nach den Läsionen erhalten bleibt. Nach der Ansicht von DAVIDSON (1968) führen Läsionen zur Zerstörung programmierter Mechanismen, die nicht streng an anatomische Strukturen gebunden sind. Er gelangt zu der Schlußfolgerung, daß die Läsionen Elemente dieser Mechanismen zerstören, die die Gonadotropinausschüttung hemmen.
Auch die Untersuchungen von SHERWOOD und TIMIRAS (1974) lassen darauf schließen, daß Hypothalamusläsionen die Pubertät durch Eliminierung von hypothalamischem Gewebe vorverlegen. Sie lädierten den rostralen Teil des Hypothalamus einmal mit direktem Strom und zum anderen mit Hochfrequenzstrom und erzielten dabei den gleichen Effekt.
Andererseits wurde aber von verschiedenen Autoren die Meinung vertreten, daß die pubertätsbeschleunigende Wirkung von Läsionen im Hypothalamus nicht auf der Ausschaltung gonadotropinhemmender Impulse, sondern auf einem stimulatorischen Effekt der Läsionen beruht. Untersuchungen von MEIJS-ROELOFS und MOLL (1972) zeigten, daß die Stimulation des Nucl. infundibularis am 27. Tag oder später, ebenso wie die Stimulation des vorderen Hypothalamus am 29. Tag und später, einen vorzeitigen Pubertätseintritt mit nachfolgenden regelmäßigen Vaginalzyklen bewirkt. Wurde die Stimulation früher, aber nicht vor dem 22. Tag durchgeführt, reagierte nur ein Teil der Tiere mit einer vorzeitigen Pubertät.
Dieser Anteil nahm mit steigendem Alter der Tiere zu.

Durch neuere Untersuchungen von MOLL u. Mitarb. (1976) wurde die Annahme einer stimulatorischen Wirkung von Hypothalamusläsionen insofern bestätigt, als nach Läsion des Nucl. infundibularis bei 28 Tage alten Rattenweibchen sowohl mit direktem als auch mit Hochfrequenzstrom ein Gonadotropinanstieg im Plasma nachgewiesen werden konnte, der wahrscheinlich durch eine LH-RH-Freisetzung aus den zerstörten Neuronen hervorgerufen wurde. Erhöhte Gonadotropinwerte im Plasma waren aber nur über maximal 24 Stunden zu finden. Ein derartiger kurzer Anstieg könnte im pubertätsnahen Zeitraum, aber wohl kaum bei 4 Tage alten Tieren (HOROWITZ und VAN DER WERFF TEN BOSCH, 1962) genügen, um die Follikelentwicklung und damit die Sexualreifung zu beschleunigen.

Auf einen gonadotropinstimulierenden Effekt führen auch RUF u. Mitarb. (1974) den von ihnen beobachteten Anstieg der Steroidproduktion in den Ovarien nach elektrochemischer Läsion des vorderen Hypothalamus zurück. Die freigesetzten Ovarialhormone sollen durch Aktivierung der Hirngebiete, die die ovulatorische Freisetzung der Gonadotropine kontrollieren, eine beschleunigte Sexualreifung bewirken. Um festzustellen, welche länger anhaltenden Wirkungen Läsionen auf den Gonadotropinspiegel haben, lädierten ADVIS und RAMIREZ (1977) den Nucl. hypothalamicus anterior bei 15 Tage alten Rattenweibchen und erzielten eine Vorverlegung der Vaginalöffnung und der 1. Ovulation. Eine leichte Erhöhung der LH-Plasmakonzentration konnte am 23. und 3o. Tag, nicht aber am 17. Tag festgestellt werden.
Die FSH-Werte veränderten sich nicht, und die Autoren kamen zu der Schlußfolgerung, daß sich nach den genannten Läsionen die radioimmunologisch meßbaren LH- und FSH-Aktivitäten nicht wesentlich erhöhen.

Bei im Nucl. hypothalamicus anterior lädierten Rattenweibchen setzte nach der Trächtigkeit die Laktation deutlich früher ein als bei den nicht operierten Kontrollen (ALVAREZ u. Mitarb., 1977) und ALVAREZ (1979) stellte schließlich erhöhte Prolaktinwerte im Plasma der lädierten Ratten fest.
Die Autoren nehmen an, daß die Hyperprolaktinämie die Sensibilität der Ovarien gegenüber LH hinsichtlich der Bildung der ovariellen Steroidhormone erhöht und dadurch den vorzeitigen Eintritt der Pubertät bewirkt (ADVIS und ALVAREZ, 1977; ADVIS u. Mitarb., 1977; ALVAREZ, 1979).
Die Theorie, daß das Ovar als "Zeitgeber" für den Pubertätseintritt gilt, wurde von DÖCKE u. Mitarb. (1981 b) überprüft. Sie transplantierten die Ovarien von 23 Tage alten präpuberalen Rattenweibchen unter die Nierenkapseln 31 Tage alter Tiere und umgekehrt die Ovarien 35 Tage alter Ratten auf 23 Tage alte Empfänger. Die Rezipienten wurden am 4. Tag nach der Transplantation kastriert. Unter diesen Bedingungen war kein Unterschied im Pubertätseintritt sowohl zwischen den Versuchstieren als auch zwischen diesen und den scheintransplantierten bzw. intakten Kontrollen festzustellen. Die Ergebnisse lassen darauf schließen, daß nicht der Entwicklungsstand der Ovarien, sondern Reifungsprozesse im Zentralnervensystem als "Zeitgeber" für den Pubertätseintritt verantwortlich sind. Mit Sicherheit spielt dabei der Hypothalamus eine sehr wichtige Rolle.

2.3. Der negative Feedback der Östrogene

Die Regulation der Keimdrüsenfunktionen erfolgt primär durch das System Hypothalamus-Adenohypophyse-Gonaden. Dieses System unterliegt dem kybernetischen Prinzip eines Regelkreises. Die zu regelnde Größe stellen das follikelstimulierende Hormon (FSH) und das luteinisierende Hormon (LH) dar, die wiederum die germinative und sekretorische Funktion der Keimdrüsen regulieren. Dabei erfolgt die Rückkopplung, auch Feedback genannt, zum Hypothalamus-Hypophysen-System über die als Regelgröße wirksamen gonadalen Steroidhormone. Ein Anstieg des Gonadenhormonspiegels im Blut hemmt und ein Abfall stimuliert die übergeordnete Gonadotropinsekretion. Die Freisetzung der Gonadotropine aus der Hypophyse unterliegt aber auch der Kontrolle durch übergeordnete zentralnervöse Strukturen, besonders durch den Hypothalamus, der als Schaltstelle zwischen der neuronalen und der humoralen Sexualhormonregulation angesehen werden kann. Wirkstoffe sind dabei das hypothalamische Freisetzungshormon (releasing hormone) LH-RH oder Gn-RH, das die Sekretion der hypophysären Gonadotropine (FSH und LH) stimuliert (GANONG, 1974).

Kastrationsversuche und Östrogenbehandlung bei weiblichen Ratten bestätigten die Existenz der negativen Feedback-Regulation zwischen den ovariellen Östrogenen und den hypophysären Gonadotropinen. So führt eine bilaterale Ovarektomie zu einem reaktiven Anstieg der LH- und FSH-Konzentrationen im Blut. Dabei erfolgt der Anstieg der FSH-Konzentration nicht so schnell wie beim LH (McCANN, 1974). PURVES (1961) beschreibt eingehend die Kastrationszellen im Hypophysenvorderlappen (HVL), die eine Hypertrophie und eine gesteigerte Basophilie aufweisen und als das morphologisch-histologische Äquivalent der gesteigerten Gonadotropinsekretion angesehen werden können.

Die Bildung dieser Zellen nach Ovarektomie konnten schon HOHLWEG und DOHRN (1932) und HOHLWEG und JUNKMANN (1932) durch Verabreichung von Östrogenen verhindern. Östrogene haben die stärkste Hemmwirkung auf die Gonadotropinsekretion bei der weiblichen Ratte (BOGDANOVE, 1975). So bewirkt eine Langzeitbehandlung mit Östrogenen in adäquater Dosierung Ovaratrophie und eine Verringerung des Gehalts von LH und FSH in der Hypophyse (EVERETT, 1964), während kurzzeitig gegebenes Östrogen nur die LH- und FSH-Sekretion aus der Hypophyse blockiert.

Im weiblichen Sexualzyklus tritt präovulatorisch ein plötzlicher Anstieg der Gonadotropinsekretion aus der Hypophyse auf, dem eine Erhöhung des Östrogenspiegels im Blut vorangeht. Dieses Phänomen kann nicht mit Hilfe des negativen Feedback erklärt werden, so daß FLERKÓ (1971) zwei Kontrollmechanismen der Gonadotropinsekretion unterscheidet:

- der negative Feedback (tonic mechanism) kontrolliert die kontinuierliche Freisetzung von LH und FSH in Mengen, die ausreichen, das Follikelwachstum und die Östrogenproduktion aufrechtzuerhalten, die jedoch nicht ausreichen, die Ovulation auszulösen.
- der positive Feedback (cyclic mechanism) stimuliert die Gonadotropinsekretion infolge eines Anstiegs des Sexualsteroidhormonspiegels im Blut und ermöglicht das Auftreten der Ovulation.

Diese auch als "Hohlweg-Effekt" (HOHLWEG, 1934) bezeichnete Östrogenwirkung tritt dann auf, wenn der Östrogenspiegel eine bestimmte Höhe erreicht, die über der für den negativen Feedback notwendigen liegt.
Durch einmalige Östrogengaben erzielten CALIGARIS u. Mitarb. (1972) eine Stimulation der LH-Sekretion bei 28 Tage alten oder älteren Rattenweibchen.

Eine unmittelbar stimulierende Östrogenwirkung auf den LH-Spiegel bei kastrierten weiblichen Ratten konnte dagegen BOGDANOVE (1975) nicht nachweisen, da hier bereits eine maximale LH-Sekretion vorliegt.

2.3.1. Hypothalamische Wirkungsorte der Östrogene beim negativen Feedback.

Durch die Ergebnisse von Implantations- und Läsionsversuchen besteht heute weitgehende Übereinstimmung darüber, daß die Angriffspunkte von Östrogen beim negativen Feedback vorwiegend im Hypothalamus zu suchen sind.

LISK (1960) erreichte durch einseitige Östrogenimplantationen in das Gebiet des Nucl. infundibularis einen Abfall der Gonadotropinsekretion aus der Hypophyse und eine Verringerung des Uterus- und Ovargewichtes bei erwachsenen Ratten. Bei chronischer Implantation von Östrogen in das Gebiet des Nucl. ventromedialis und infundibularis kommt es bei erwachsenen Rattenweibchen zu einer Hemmung der LH-Sekretion über 3 Wochen (LAWTON und SAWYER, 1970). Ähnliche Ergebnisse beobachteten SMITH und DAVIDSON (1968), die eine Reduktion des Uterusgewichtes erwachsener Rattenweibchen nach chronischer ÖB-Implantation in das Gebiet des mediobasalen Hypothalamus feststellten.

Nach RAMIREZ und McCANN (1963) hemmen Östradiolimplantate im suprachiasmatischen Kerngebiet den LH-Anstieg nach Ovarektomie weiblicher Ratten nicht. Bei intakten Weibchen fand LISK (1960) zwar eine Hemmung der Gonadotropinsekretion und ein reduziertes Ovargewicht, doch waren diese Effekte deutlich schwächer als nach Östrogenimplantation in den Nucl. infundibularis.

Die Zerstörung bestimmter Hirngebiete durch Läsionen und die nachfolgende Bestimmung der gonadotropinhemmenden Östrogenwirkung brachte weitere Hinweise für

die Angriffspunkte der Östrogene im negativen Feedback. BOGDANOVE und TARRY (1962) und McCANN (1974) nehmen auf Grund ihrer Befunde an, daß der vordere Hypothalamus nicht in den negativen Feedback der Östrogene einbezogen ist. So verhindert die Läsion der Nucl. suprachiasmatici nicht das Auftreten von Kastrationszellen in der Hypophyse ovarektomierter Rattenweibchen (BOGDANOVE und TARRY, 1962). McCANN (1974) stellte nach Läsionen im vorderen Hypothalamus fest, daß der negative Feedback erhalten geblieben war, da eine Ovarektomie bei weiblichen Ratten von einem Anstieg des LH- und FSH-Plasmaspiegels gefolgt war. Dieser war jedoch geringer als bei nur ovarektomierten Tieren. Andererseits zeigen aber die Ergebnisse von FLERKÓ und BARDOS (1960), daß die durch die chronische Verabreichung von 1 - 8 µg Östradiol bei normalen Rattenweibchen erzeugte Ovaratrophie durch Zerstörung der vorderen Hypothalamusregion verhindert werden kann.

Neuere Untersuchungen von ADVIS u. Mitarb. (1980) sprechen dafür, daß katecholaminerge und peptiderge (LH-RH) Neurone in den Gebieten der Nucl. suprachiasmatici, der Area praeoptica medialis, des mediobasalen Hypothalamus und der medianen Eminenz in den negativen Feedback der Östrogene einbezogen sind. Nach Ovarektomie kam es zu einem Anstieg des hypothalamischen Noradrenalinturnover (DONOSO u. Mitarb., 1969). Andererseits wird dieser durch eine Östradiolbehandlung gehemmt (DONOSO und Mitarb., 1969; LÖFSTRÖM u. Mitarb., 1977). Der Nachweis von östrogen bindenden Nervenzellen (STUMPF u. Mitarb., 1974) und von LH-RH in der Area praeoptica medialis (WHEATON u. Mitarb., 1975; SELATO u. Mitarb., 1976) zeigt,

daß dieses Gebiet eine wichtige Funktion bei der Regulation der Gonadotropinsekretion ausübt. Gleichzeitig enthält es viele noradrenerge Nervenendigungen (HÖKFELT und FUXE, 1972), und wahrscheinlich wird die LH-RH-Freisetzung über noradrenerge Synapsen stimuliert (KALRA und McCANN, 1973). In Übereinstimmung damit wurden das suprachiasmatische und das mediale präoptische Gebiet bisher mit der Regulation des stimulatorischen positiven Östrogen-Feedback in Beziehung gebracht (McCANN u. Mitarb., 1979), aber elektrophysiologische Studien an einzelnen Zellen ergaben, daß in diesem Gebiet auch Neurone existieren, die ihre Impulsrate nach i.v. applizierten Östradiol verringern (YAGI, 1973). Während die elektrische Stimulation der Nucl. suprachiasmatici eine Erhöhung des LH-Plasmaspiegels bewirkt (KALRA und McCANN, 1973; CLEMENS u. Mitarb., 1971), übt die gleiche Stimulation im perisuprachiasmatischen Gebiet einen hemmenden Effekt auf die LH-Freisetzung aus (ARENDASH und GALLO, 1979). ADVIS u. Mitarb. (1980) schließen aus all diesen Ergebnissen, daß das suprachiasmatische und präoptische Gebiet sowohl den positiven als den negativen Feedback der Östrogene beeinflussen. Der Nachweis der Bindungsstellen für Östrogene im Gehirn ist für die Ermittlung der Angriffspunkte der Östrogene bei ihrer Wirkung im negativen Feedback von großer Bedeutung. Die Lokalisation von Hirnarealen, die zur spezifischen Aufnahme und Akkumulation von Östrogenen in der Lage sind, konnte durch s.c. oder i.v. Gaben von radioaktiv markiertem Östrogen festgestellt werden. Östrogen bindende Neurone sind in unterschiedlichen Konzentrationen in vielen Hirngebieten nachweisbar. Solche Neurone speichern und konzentrieren Östrogen und besitzen die Fähigkeit, in spezifischer Weise auf Hormoneinwirkungen zu reagieren, (KATO, 1977).

Östrogenrezeptoren im Hypothalamus sind bereits am ersten Lebenstag vorhanden (McKERNS, 1971), können aber erst ab 5. Lebenstag mit exogen zugeführtem Östrogen gesättigt werden (KULIN und REITER, 1972).
Das topographische Muster der Östrogen konzentrierenden Neurone ist bei männlichen und weiblichen Ratten identisch (STUMPF, 1970).
Eine spezifische Aufnahme und Anreicherung von ^{3}H-Östradiol-17ß konnten im vorderen Hypothalamus, im Gebiet der Nucl. infundibularis und ventromedialis und in den zentralen prämamillären Kernen nachgewiesen werden (KATO und VILLEE, 1967; PFAFF und KEINER, 1973). Außerhalb des Hypothalamus wurden in der Amygdala, in der Stria terminalis, im lateralen Septum, im ventralen Hippocampus und im Tuberculum olfactorium Bindungsstellen für Östrogene gefunden (PFAFF und KEINER, 1973; KATO, 1977). STUMPF u. Mitarb. (1974) wiesen mit Hilfe des ^{3}H-Östradiol-17ß an unbehandelten präpuberalen sowie an kastrierten erwachsenen Rattenweibchen Radioaktivität in den acidophilen, den basophilen und den chromophoben Zellen der Adenohypophyse nach, während im Hypophysenmittellappen fast keine und im Hypophysenhinterlappen nur eine diffuse Verteilung der Radioaktivität festzustellen war. Östrogenrezeptoren sind also in einem weitumschriebenen Gebiet des Gehirns der weiblichen Ratte vorhanden. Vorwiegend sind sie aber in der Area praeoptica medialis, in den Nucl. ventromedialis und infundibularis und in der Amygdala lokalisiert. Diese Hirngebiete werden von STUMPF u. Mitarb. (1974) als das Kernstück eines östrogenempfindlichen limbischen Systems bezeichnet. Die Autoren heben hervor, daß die aus den Läsions- und Implantationsversuchen bekannten Angriffspunkte der Östrogene bei ihren Feedbackwirkungen weitgehend mit der Topographie der Östrogen bindenden Neurone übereinstimmen.

Zusammengenommen ergibt sich aus allen Untersuchungen, daß der mediobasale Hypothalamus mit den Nucl. infundibularis und ventromedialis als wesentlichster Angriffspunkt der Östrogene beim negativen Feedback gelten kann. Zusätzliche Wirkorte könnten im vorderen Hypothalamus, besonders in der Area praeoptica medialis und evtl. in extrahypothalamischen Hirngebieten liegen.

2.3.2. Der negative Feedback der Östrogene während der Sexualreifung weiblicher Ratten

Zur Einschätzung der funktionellen Kapazität des Hypothalamus-Hypophysen-Gonadensystems bezüglich des negativen Feedback der Östrogene dienen Beobachtungen über die Veränderungen der LH- und FSH-Konzentrationen im Blut nach Ovarektomie und/oder Östrogengaben (RAMALEY, 1979).

Nach Angaben von CHANG und NIKOTOVICH-WINER (1970) soll der negative Feedback bei weiblichen Ratten schon in der ersten Lebenswoche funktionieren. Dagegen sprechen aber die Befunde von RABII und GANONG (1976) und MEIJS-ROELOFS und KRAMER (1979), die nach Ovarektomie 5 Tage alter Rattenweibchen keinen unmittelbaren Anstieg der LH-Plasmakonzentration feststellen konnten. Durch Kastrationsversuche konnten GERALL und DUNLAP (1971) erst bei 10 Tage alten Ratten die Existenz des negativen Feedback nachweisen. In Übereinstimmung mit diesen Befunden beobachteten CALLIGARIS u. Mitarb. (1972) und DÖCKE u. Mitarb. (1981 c) nach neonataler Ovarektomie am 10. Lebenstag einen signifikanten LH- und FSH-Anstieg im Serum der Rattenweibchen. BAKER und KRAGT (1969) und OJEDA und RAMIREZ (1972) stellten nach Hemiovarektomie präpuberaler Rattenweibchen erst am 25. Lebenstag

an eine kompensatorische Ovarhypertrophie fest. GOLDMAN und GORSKI (1971) weisen eine inhibitorische Wirkung von injiziertem Östrogen auf die FSH-Sekretion bei 5 - 10 Tage alten sonst unbehandelten Rattenweibchen nach. Die Ergebnisse von MEIJS-ROELOFS u. Mitarb. (1973) zeigen, daß endogene Östrogene am 13. Lebenstag eine die FSH-Sekretion senkende Wirkung besitzen. Die Autoren erreichten durch eine in diesem Alter ausgeführte Ovarektomie zwei Tage später einen signifikanten FSH-Anstieg, der durch die Gabe von exogenem Östrogen verhindert werden konnte. Ähnliche Befunde von RABII und GANONG (1976) und UILENBROEK und ARENDSEN DE WOLFF-EXALTO (1977) bestätigen, daß die bei 15 Tage alten ovarektomierten Rattenweibchen höchste Steigerung des LH-Plasmaspiegels durch Östradiolinjektionen gesenkt werden kann.
Auf Grund der vorliegenden Befunde ist anzunehmen, daß der Mechanismus zur Steuerung der tonischen Gonadotropinsekretion bereits kurze Zeit nach der Geburt funktioniert.

Die Reifung des negativen Feedback scheint auch bei Abwesenheit der Ovarien zu erfolgen. Zu dieser Annahme gelangt STEELE (1977), die präpuberale Rattenweibchen am 8. oder 19. Tag kastrierte und durch Infusion mit 0,08 µg Östradiol/100 g Körpergewicht vom 25. bis zum 30. Lebenstag den kastrationsbedingten LH-Anstieg unterdrückte. Die Untersuchungen von DÖCKE und DÖRNER (1977) geben den Hinweis, daß die Ausreifung der für die zyklische Ovarialfunktion verantwortlichen neurohormonalen Mechanismen auch dann erfolgen kann, wenn während des größten Teils der präpuberalen Entwicklung Ovarialhormone nicht vorhanden sind.
Die große Zahl der über die Entwicklung des negativen Feedback der Östrogene dargestellten Befunde läßt eine Einteilung der Sexualreifung weiblicher Ratten in Phasen zu. DÖCKE u. Mitarb. (1978 b) gliedern die Zeit

von der Geburt bis zum Einsetzen der Pubertät in 4 Hauptstadien:

1. die infantile Periode
2. die frühe juvenile Periode
3. die späte juvenile Periode
4. die Pubertät.

Bezüglich der Entwicklung des negativen Feedback kann folgende Zusammenfassung gegeben werden:
Die infantile Periode erstreckt sich über die ersten 3 Lebenswochen und ist durch die Unreife der Gonaden und der ihrer Funktion regulierenden Mechanismen charakterisiert. Die hohen Östrogenspiegel im Blut zwischen dem 1o. und 15. Lebenstag (MEIJS-ROELOFS u. Mitarb., 1973; OJEDA u. Mitarb., 1975; RABII und GANONG, 1976; DÖHLER und WUTTKE, 1976; FRAWLEY und HENDRICKS, 1979; KAMBERI u. Mitarb., 1980), der gleichzeitig beobachtete FSH-Gipfel (OJEDA und RAMIREZ, 1972; KRAGT und DAHLGREN, 1972; WEISZ und GUNSALUS, 1973; DÖHLER und WUTTKE, 1974, 1976; MEIJS-ROELOFS u. Mitarb., 1975; ENEROTH u. Mitarb., 1975; FRAWLEY und HENDRICKS, 1979; KAMBERI u. Mitarb., 1980) und der LH-Anstieg bei einigen Tieren auf kurzzeitig präovulatorische Werte (KRAGT u. Mitarb., 1971; DÖHLER und WUTTKE, 1974; DÖCKE u. Mitarb., 1980) weisen auf die geringe Wirksamkeit des negativen Feedback der Östrogene in diesem frühen Lebensabschnitt hin. Eine Ursache dafür könnte das α-Fetoprotein im Blut infantiler Ratten sein, das Östradiol zu mehr als 99 % binden kann (RAYNAUD u. Mitarb., 1971; NUNEZ u. Mitarb., 1971; PUIG-DURAN u. Mitarb., 1979). Nur der Östrogenanteil, der nicht an die Plasmaeiweiße gebunden ist, soll biologisch wirksam sein (DAVIDSON, 1969). Die Verzögerung der vollen Wirksamkeit der gonadotropininhibitorischen Aktivität der Östrogene durch ihre Bindung an das α-Fetoprotein konnten ANDREWS und OJEDA (1977) dadurch nachweisen, daß sie die gonadotropinhemmende

Wirkung von Östradiolbenzoat mit der von Diäthylstilböstrol und 11-ß-Methoxyäthinylöstradiol bei 13 Tage alten Ratten verglichen. Im Gegensatz zum Östradiolbenzoat werden die synthetischen Östrogenderivate nicht bzw. nur in geringem Maße vom α-Fetoprotein gebunden. Eine dreitägige Behandlung kastrierter Rattenweibchen mit sehr niedrigen Dosen von Diäthylstilböstrol bzw. 11-ß-Methoxyäthinylöstradiol hatte eine signifikante Hemmung des kastrationsbedingten LH- und FSH-Anstiegs zur Folge. Mit sehr viel größeren Mengen von Östradiolbenzoat konnte dieser Effekt nur annähernd erzielt werden.

Eine weitere Ursache für die verminderte Effektivität der gonadotropinhemmenden Wirkung der Östrogene zu dieser Zeit könnte die Unreife hypothalamischer Östradiol-Rezeptoren sein (KATO u. Mitarb., 1971; OJEDA u. Mitarb., 1975).

Die frühe juvenile Periode beginnt um den 20. Lebenstag und dauert bis zum Ende der 4. Lebenswoche. Beim Übergang von der infantilen zur frühen juvenilen Periode sinken die Östrogen- und Gonadotropinkonzentrationen im Blut gleichzeitig auf niedrige Werte; nur Prolaktin zeigt ein ständiges Ansteigen (DÖHLER u. Mitarb., 1977). Bedeutungsvoll für dieses Phänomen könnten das Verschwinden des östrogenbindenden α-Fetoproteins aus dem Blut bei weiblichen Ratten in der vierten Lebenswoche sein (RAYNAUD u. Mitarb., 1971; NUNEZ u. Mitarb., 1971; PUIG-DURAN u. Mitarb., 1979). Die damit verbundene biologische Aktivierung der zirkulierenden Östrogene führt zu einer Zunahme ihrer Wirksamkeit im negativen Feedback (MEIJS-ROELOFS und KRAMER, 1979). Die Konzentration der hypothalamischen Östradiol-Rezeptoren erreicht jedoch ihr Maximum erst eine Woche später, so daß dieser Mechanismus auch zu Beginn der 4. Lebenswoche seine volle Effektivität noch nicht erreicht (KATO u. Mitarb., 1971,

1974; GINSBURG u. Mitarb., 1972; PLAPINGER und McEWEN, 1973).
Desweiteren wurde berichtet, daß sich die Progesteronkonzentration im Plasma zwischen dem 18. und 22. Lebenstag erhöht, und daß exogenes Progesteron den gonadotropinhemmenden Östrogeneffekt in diesem Alter verstärkt (MEIJS-ROELOFS u. Mitarb., 1975).
Es können jedoch auch andere Mechanismen an der Reduzierung der Gonadotropinsekretion beteiligt sein.
Die Befunde von DÖCKE u. Mitarb. (1980) zeigen, daß eine enge zeitliche Beziehung zwischen dem Abfall der LH-Sekretion um den 2o. Lebenstag und dem Auftreten einer direkten, vom negativen Östrogen-Feedback unabhängige gonadotropinhemmenden Aktivität des Nucl. amygdaloideus medialis bestehen könnte.
Am Ende der frühen juvenilen Phase scheint der für die zyklische Ovarfunktion essentielle gonadotropinstimulierende positive Feedback der Östrogene ausgereift zu sein (YING und GREEP, 1971; CALIGARIS u. Mitarb., 1972; ANDREWS und OJEDA, 1977). Die vollständige Entwicklung der Regulationsmechanismen für die tonische und zyklische Gonadotropinsekretion, der Gehalt des Hypothalamus an LH-RH (ARAKI u. Mitarb., 1975; DÖCKE u. Mitarb., 1981c) und die Graafschen Follikel in den Ovarien weisen auf die Bereitschaft der Gonaden zur adulten und zyklischen Funktion hin. Durch experimentelle Behandlungen können zu diesem Zeitpunkt bereits Ovulationen ausgelöst werden.
Die späte juvenile Periode erstreckt sich vom Ende der vierten Lebenswoche bis zum Eintritt der Pubertät.
Die LH- und FSH-Konzentrationen im Blut weiblicher Ratten sollen in diesem Zeitraum konstant niedrig sein (DÖHLER und WUTTKE, 1974, 1975; McCANN, 1974; MEIJS-ROELOFS u. Mitarb., 1975), während der Östrogenspiegel am Ende dieser Periode leicht ansteigt (DÖHLER und WUTTKE, 1975; PARKER und MAHESH, 1976), und unmittel-

bar vor dem Eintritt der Pubertät einen deutlichen Gipfel zeigt. Die Perforation der Vaginalmembran und das Auftreten der ersten Ovulation mit nachfolgender Ovarial- und Vaginalzyklizität sind Folge dieses plötzlichen Anstiegs des Östrogenspiegels (MEIJS-ROELOFS u. Mitarb., 1975; PARKER und MAHESH, 1976), der über einen lokalen Effekt die Vaginalöffnung und gleichzeitig über den positiven Feedback wie bei adulten Weibchen den ovulatorischen Gonadotropingipfel induziert.

2.4. Die präpuberale Desensibilisierung des Hypothalamus gegenüber der gonadotropinhemmenden Östrogenwirkung

Die Hypothese, daß die Desensibilisierung des Hypothalamus-Hypophysen-System gegenüber dem gonadotropinhemmenden Effekt der gonadalen Hormone einen Hauptfaktor bei der Kontrolle des Eintritts der Pubertät darstellt, wurde zuerst von HOHLWEG und DOHRN (1932) und HOHLWEG und JUNKMANN (1932) aufgestellt. Die Autoren wiesen nach, daß bei unreifen Rattenweibchen signifikant geringere Dosen von Östrogen als bei erwachsenen Tieren notwendig sind, um nach einer Ovarektomie die Proliferation von Kastrationszellen in der Adenohypophyse zu unterdrücken. In Übereinstimmung mit diesen Befunden zeigten spätere Studien von RAMIREZ und McCANN (1963); STEELE und WEISZ (1974) und ELDRIDGE u. Mitarb., 1974, daß der kastrationsbedingte Anstieg der Gonadotropinsekretion durch geringere Dosen von Östrogenen bei präpuberalen als bei postpuberalen weiblichen Ratten gehemmt werden kann. LABHSETWAR (1967) beobachtete 10 Tage nach einer am 23. Lebenstag durchgeführten Hemiovarektomie eine leichte

kompensatorische Hypertrophie des verbliebenen Ovars. Erfolgte die Hemiovarektomie um den Zeitpunkt des Eintretens der Pubertät, war 1o Tage nach der Operation eine maximale Ovarhypertrophie zu beobachten. Eine viertägige Östradiolbenzoatbehandlung (0,05 µg ÖB/ 100g KG) führte bei Rattenweibchen, die am 15., 2o., 25. oder 3o. Lebenstag kastriert worden waren, zu einer deutlichen Senkung des LH- und FSH-Spiegels im Blut, während dieser Effekt bei am 35. Tag ovarektomierten und nachfolgend mit derselben Östradiolbenzoatdosis behandelten Tieren nicht beobachtet werden konnte. Die vollständige Hemmung des kastrationsbedingten Anstiegs war bei am 4o. Lebenstag ovarektomierten und am 45. Tag getöteten Tieren wieder festzustellen (OJEDA und RAMIREZ, 1973/74). Auch MEIJS-ROELOFS und KRAMER (1979) berichteten, daß die Empfindlichkeit gegenüber der hemmenden Wirkung intramuskulär injizierten Östrogens auf die FSH-Sekretion zwischen dem 28. Lebenstag und dem Tag der ersten Ovulation fortschreitend abnahm.

In Bezug auf die Ansprechbarkeit des Hypothalamus auf gonadale Steroide prägten McCANN und RAMIREZ (1964) den Begriff des "Gonadostaten". Nach ihrer Hypothese ist der Gonadostat infantiler Tiere hochsensibel, spricht also schon auf sehr geringe Mengen an Steroidhormonen mit einer Drosselung der Gonadotropinausschüttung an. Zum Zeitpunkt der Pubertät nimmt die Sensibilität rapide ab, und die im Blut zirkulierenden Steroidmengen sind nun nicht mehr in der Lage, die tonische Sekretion der Gonadotropine aus der Hypophyse zu hemmen, so daß es zum pubertätsauslösenden Gonadotropinanstieg kommt. Bei der parenteralen Behandlung mit Östrogenen kann die unterschiedliche Wirksamkeit einer bestimmten subkutan oder intravenös applizierten Hormondosis bei prä- und postpuberalen Rattenweibchen z.B.

durch die Abnahme der Konzentration des α-Fetoproteins (RAYNAUD u. Mitarb., 1971; NUNEZ u. Mitarb., 1971; PUIG-DURAN u. Mitarb., 1979) oder auch durch eine abweichende metabolische Clearance des Hormons (DE HERTOGH u. Mitarb., 1970) bedingt sein. Diese Faktoren können nicht gegen den Desensibilisierungsprozeß abgegrenzt werden. Um sie auszuschalten, wurden Implantationsversuche mit dem Ziel durchgeführt, genauere Informationen über den Zeitpunkt der Desensibilisierung und über die Lokalisation dieses Prozesses zu erhalten (SMITH und DAVIDSON, 1968; DÖCKE u. Mitarb., 1978a, 1980; DÖCKE und DÖRNER, 1979).

Implantationen sehr geringer Mengen von Östrogen in die Nucl. ventromedialis und infundibularis konnten den kastrationsbedingten LH-Anstieg bei präpuberalen Rattenweibchen verhindern. Bereits unmittelbar nach dem Pubertätseintritt mußten höhere Dosen zur Erzielung dieses Effektes aufgewendet werden (DÖCKE u. Mitarb., 1978a). Die Autoren schlußfolgern aus ihren Befunden, daß sich der Desensibilisierungsprozeß bei der weiblichen Ratte zwischen dem 28. Lebenstag und dem Pubertätseintritt vollzieht. Neuere Studien von DÖCKE u. Mitarb. (1981a) weisen in Übereinstimmung mit MEIJS-ROELOFS und KRAMER (1979) und entgegen der von STEELE und WEISZ (1974) geäußerten Ansicht darauf hin, daß die präpuberale Desensibilisierung einen länger währenden Prozeß darstellt, der bei der weiblichen Ratte einige Tage vor der Pubertät beginnt uns bis zu deren Eintritt anhält.

DÖCKE (1981) vertritt folgende Hypothese: Bereits einige Tage vor dem Eintritt der Pubertät setzt eine Reduzierung der hypothalamischen Empfindlichkeit gegenüber dem gonadotropinhemmenden Effekt von Östrogen ein.

Dies könnte für einen leichten temporären Anstieg des LH- Spiegels im Blut verantwortlich sein, der in der Lage ist, die Follikelreifung zu induzieren. Damit ist ein Anstieg der Östrogensekretion verbunden. Während der nächsten Tage wird die LH-Konzentration durch die zunehmende Östrogenkonzentration im Blut auf Werte gedrückt, die denen erwachsener Diöstrusratten entsprechen. Die Ausreifung der Ovarialfollikel und der pubertätsinduzierende Östrogengipfel können nur auftreten, wenn die hypothalamische Desensibilisierung so weit fortgeschritten ist, daß die Hemmung der Gonadotropinsekretion trotz eines hohen Spiegels von zirkulierenden Östrogenen stark reduziert ist.
Neuere Arbeiten von RAUM u. Mitarb. (1980) deuten darauf hin, daß der hypothalamische Noradrenalinturnover bei diesen Prozessen eine Rolle spielen könnte.

2.5. Der Einfluß von Prolaktin auf den Pubertätseintritt

Messungen des Plasma-Prolaktinspiegels präpuberaler Rattenweibchen zeigten, daß Prolaktin ein entgegengesetztes Verhalten bezüglich der Serumkonzentration gegenüber LH, FSH und Östradiol aufweist. Die neonatal erhöhte Serum-Prolaktinkonzentration fällt postnatal stark ab und beginnt vom 2o. Lebenstag an kontinuierlich zu steigen (CHENG und JOHNSON, 1973/74; DÖHLER und WUTTKE, 1974, 1975; MacKINNON u. Mitarb., 1976; DÖHLER u. Mitarb., 1977; KAMBERI u. Mitarb., 1980; DÖCKE u. Mitarb., 1981c). Eine experimentell erzeugte Hyperprolaktinämie bewirkt bei weiblichen Ratten eine echte vorverlegte Pubertät.

DÖHLER (1974) injizierte vom 8. bis zum 25. Tag Prolaktin und erreichte ebenso wie VOOGT u. Mitarb. (1969a/b), CLEMENS u. Mitarb. (1969), ADVIS und OJEDA (1978/79) und RAMALEY (1979) eine Vorverlegung des Pubertätseintritts. Diesen pubertätsbeschleunigenden Effekt einer Hyperprolaktinämie bei Sprague-Dawley-Ratten konnten LUNG und DÖCKE (1981) durch Prolaktininjektionen vom 20. Lebenstag bis zum Eintritt der Pubertät auch für Ratten vom Stamm Wistar nachweisen. Hypophysentransplantationen in intakte weibliche Ratten (WUTTKE und GELATO, 1976; BECK u. Mitarb., 1977; ADVIS und OJEDA, 1979; LUNG und DÖCKE, 1981), Prolaktin-Implantationen in die mediane Eminenz (CLEMENS u. Mitarb., 1969; GELATO u. Mitarb., 1976) sowie die Hemmung der dopaminergen Aktivität mittels der Dopaminblocker Sulpirid oder Punazoid (ADVIS u. Mitarb., 1981) induzierten eine Hyperprolaktinämie und lösten ebenfalls eine Pubertas praecox aus. Die Ergebnisse bekräftigen die Annahme, daß der ständig steigende Prolaktinspiegel intakter Ratten mit der Pubertät in Zusammenhang gebracht werden könnte (BECK, 1977 a/b; WUTTKE u. Mitarb., 1976).

Seit langem ist bekannt, daß Läsionen des mediobasalen Hypothalamus bei der weiblichen Ratte eine echte Pubertas praecox verursachen (siehe Übersichten bei VAN DER WERFF TEN BOSCH, 1965; CRITCHLOW und BAR-SELA, 1967; MEIJS-ROELOFS, 1973; DÖCKE u. Mitarb., 1976). Nach Läsionen in diesem Kerngebiet fanden WUTTKE und GELATO (1976) einen kurzzeitig erhöhten Serum-Prolaktinspiegel. Gewebszerstörungen im Nucl. hypothalamicus anterior hatten neben einer vorzeitig eingetretenen Pubertät ebenfalls erhöhte Prolaktinwerte im Plasma der lädierten Rattenweibchen zur Folge (ADVIS und ALVAREZ, 1977; ADVIS u. Mitarb., 1977; ALVAREZ, 1979).

Die Verabreichung von Dopaminagonisten mit prolaktinhemmender Wirkung brachte weitere Aufschlüsse über den Einfluß von Prolaktin auf den Eintritt der Pubertät. Das Mutterkornalkaloid 2-Br-α-Ergokryptin (CB 154) ist ein synthetisches Lysergsäure-Derivat. Die genaue Wirkungsweise ist noch unbekannt, aber es konnte gezeigt werden, daß es die hypophysäre Prolaktinausschüttung sowohl durch direkte Wirkung an der Hypophyse (LU u. Mitarb., 1971; MALVEN und HOGE, 1971) als auch durch Erhöhung des von MEITES u. Mitarb. (1963) entdeckten hypothalamischen Prolaktin hemmenden Faktors hemmt (WUTTKE u. Mitarb., 1971). Dabei wirken Mutterkornalkaliode spezifisch nur auf Prolaktin, die anderen Hypophysenhormone werden bei geringer Dosis und unter physiologischen Bedingungen nicht beeinflußt (NAGASAWA u. MEITES, 1970; WUTTKE u. Mitarb., 1971). Die Versuche von WUTTKE und GELATO (1976) zeigten, daß die Gabe von CB 154 vom 18. Tag bis zum Tag der Vaginalöffnung den Anstieg des Prolaktinspiegels unterdrückte, der normalerweise vom 2o. Lebenstag an erfolgt. Die Behandlung hatte aber keinen Einfluß auf den Zeitpunkt des Eintritts der Pubertät. Die Vorverlegung der Pubertät nach Zerstörung des Nucl. hypothalamicus anterior am 2o. Tag wurde jedoch durch die Behandlung mit intraperitoneal injiziertem CB 154 aufgehoben (ALVAREZ u. Mitarb., 1977).

Als Ursachen für die Determinierung des Zeitpunktes der Pubertät sehen ECKSTEIN (1975, 1976), OJEDA u. Mitarb. (1976), OJEDA und JAMESON (1977) und ADVIS u. Mitarb. (1979) altersabhängige Veränderungen der ovariellen Steroidbiosynthese und/oder der Ansprechbarkeit der Ovarien auf die gonadotrope Stimulation an. Beide Prozesse können von Prolaktin beeinflußt werden (OJEDA u. Mitarb., 1976). Eine große Anzahl von experimentellen und klinischen Daten sprechen aber für eine dominierende Rolle des Zentralnervensystems in der Kontrolle der Pubertät.

DÖCKE u. Mitarb. (1981c) konnten zeigen, daß nach einer neonatalen Ovarektomie der Prolaktinspiegel im Blut weiblicher Ratten ebenfalls kontinuierlich vom 2o. Tag an ansteigt. Weitere Untersuchungen von DÖCKE und DÖRNER (1974) und DÖCKE u. Mitarb. (1981b) wiesen nach, daß weder eine neonatale Ovarektomie und Reimplantation der Ovarien von Wurfgeschwistern im Alter von 24, 28 oder 32 Tagen, noch die Transplantation der Ovarien von 23 und 35 Tagen alten Rattenweibchen unter die Nierenkapsel von 31 bzw. 23 Tagen alten, 4 Tage nach der Operation kastrierten Tieren den Pubertätseintritt beeinflußten. Diese Befunde weisen darauf hin, daß Prolaktin die Sexualreifung nicht über eine Wirkung auf die ovarielle Steroidsynthese, sondern über einen zentralnervösen Angriff beeinflußt.
BECK und WUTTKE (1977) demonstrierten, daß die Applikation von Apomorphin, eines weiteren Dopaminagonisten, eine Reduktion des kastrationsbedingten LH-Anstiegs bei weiblichen Ratten bewirkte. Durch diese Behandlung blieb bei ovarektomierten erwachsenen Ratten mit einer durch Hypophysentransplantation erzeugten Hyperprolaktinämie der LH-Spiegel eine Woche lang erniedrigt, um dann am 9. Tag den Wert der ovarektomierten Kontrolltiere zu erreichen. Nach UNGERSTEDT (1971) wird die cholinerge oder adrenerge postsynaptische Membran hypersensitiv für den entsprechenden Transmitter, wenn dieser über längere Zeit fehlt. Umgekehrt wird die postsynaptische Membran desensibilisiert, wenn große Mengen des entsprechenden Neurotransmitters die Rezeptoren dieser Membran beeinflussen.

Auf der Grundlage dieser Befunde wurde folgende Hypothese über den Mechanismus der Prolaktinwirkung auf die Sexualreifung der weiblichen Ratte formuliert (WUTTKE und GELATO, 1976):

Der ständig steigende Serumprolaktinspiegel vom 2o. Tag an stimuliert wahrscheinlich den hypothalamischen Dopamin-turnover (HÖKFELT und FUXE, 1972; OLSEN u. Mitarb., 1971; FUXE u. Mitarb., 1974; ADVIS u. Mitarb., 1977; WUTTKE und HÖHN, 1978; BEN-JONATHAN, 1980), und Dopamin unterdrückt die LH-RH-Ausschüttung (HÖKFELT und FUXE, 1972). Die kontinuierlich steigenden Dopaminkonzentrationen desensibilisieren die entsprechenden Rezeptoren, so daß diese um den 4o. Tag unempfindlich werden. Somit kann Dopamin die LH-RH-Ausschüttung nicht mehr hemmen, es kommt zum präovulatorischen LH-Peak, und die Pubertät kann eintreten.

3. Aufgabenstellung

Die Untersuchungen von DONOVAN und VAN DER WERFF TEN BOSCH (1956) zeigten erstmals, daß experimentell erzeugte Läsionen im Hypothalamus die Pubertät bei der weiblichen Ratte vorverlegen. RAMALEY und SIECK (1975) berichteten, daß eine Durchtrennung der zum Hypothalamus führende afferenten Nervenbahnen ebenfalls zu einem vorzeitigen Eintritt der Pubertät führt.
Die Autoren nehmen an, daß dieser Effekt auf die Unterbrechung hemmender Einflüsse aus extrahypothalamischen Gebieten zurückzuführen ist. Bei der Art der angewandten Deafferentationsmethode mit dem HALASZ-Messer ist aber eine Zerstörung von Hypothalamusgewebe unumgänglich.
Es sollte zunächst mittels einer Deafferentationsmethode nach TALEISNIK mit der preoptic roof section, die keine Läsion im Hypothalamus setzt, untersucht werden, ob der Wegfall extra-hypothalamischer Hemmimpulse die Ursache des vorzeitigen Pubertätseintritts ist.
In einem weiteren Versuch sollte geprüft werden, ob die pubertätsbeschleunigende Wirkung von Läsionen in der Area praeoptica medialis und im Gebiet der Nucl. ventromedialis und infundibularis eine Abhängigkeit vom Alter zum Zeitpunkt der Läsion zeigt, ob Unterschiede in diesem Effekt zwischen beiden Kerngebieten bestehen, und ob derartige Läsionen die Zyklizität der Ovarialfunktion im Erwachsenenalter beeinflussen.
Schließlich sollten Untersuchungen über mögliche Mechanismen der pubertätsbeschleunigenden Wirkung dieser Läsionen durchgeführt werden.

4. Material und Methoden

Die Versuche wurden an präpuberalen Rattenweibchen vom Stamm Wistar durchgeführt, die am 2o. oder 21. Tag von der Mutter abgesetzt und bei konstanter Temperatur von 22°C, gleichbleibenden Lichtverhältnissen (von 4 - 18 Uhr hell, von 18 - 4 Uhr dunkel) sowie bei Standard-Laborernährung gehalten wurden. Vor den Versuchen wurden die Würfe verschiedener Mütter gemischt, um eine möglichst weitgehende Zufallsverteilung zu gewährleisten, so daß jede Behandlung an Tieren unterschiedlicher Herkunft durchgeführt wurde. Die Operationen (Läsionen, Deafferentation) erfolgten mit Hilfe eines stereotaktischen Gerätes.

Als Bezugspunkt für die Koordinaten diente das Bregma, das die Kreuzung der sagittalen Schädelnaht mit der vorderen Transversalnaht darstellt. Für die beiden lädierten Hirngebiete wurden folgende Koordinaten bei 21 Tage alten Tieren verwendet:

Gebiet der Nucl. ventromedialis
und infundibularis: +1,2; ± 0,3; + 8,6
Area praeoptica medialis: - 0,9; ± 0,3; + 7,3

Die erste Koordinate gibt die kaudale (+) bzw. rostrale (-) Entfernung vom Bregma an, die zweite die laterale Distanz von der Sagittalnaht und die dritte die Entfernung von der Schädeloberfläche ins Innere des Gehirns. Entsprechend dem Alter der Ratten wurden diese Koordinaten geringgradig modifiziert.

Vor jeder stereotaktischen Operation wurden für die Versuchsreihe Probeläsionen bzw. Probedeafferentationen durchgeführt. Zur Kontrolle der richtigen Lokalisation der Läsionen bzw. Deafferentationen wurden die Probetiere getötet und die Gehirne auf dem Gefriermikrotom geschnitten.

Die Tiere wurden mit Äther narkotisiert und anschließend im stereotaktischen Operationsgerät fixiert.

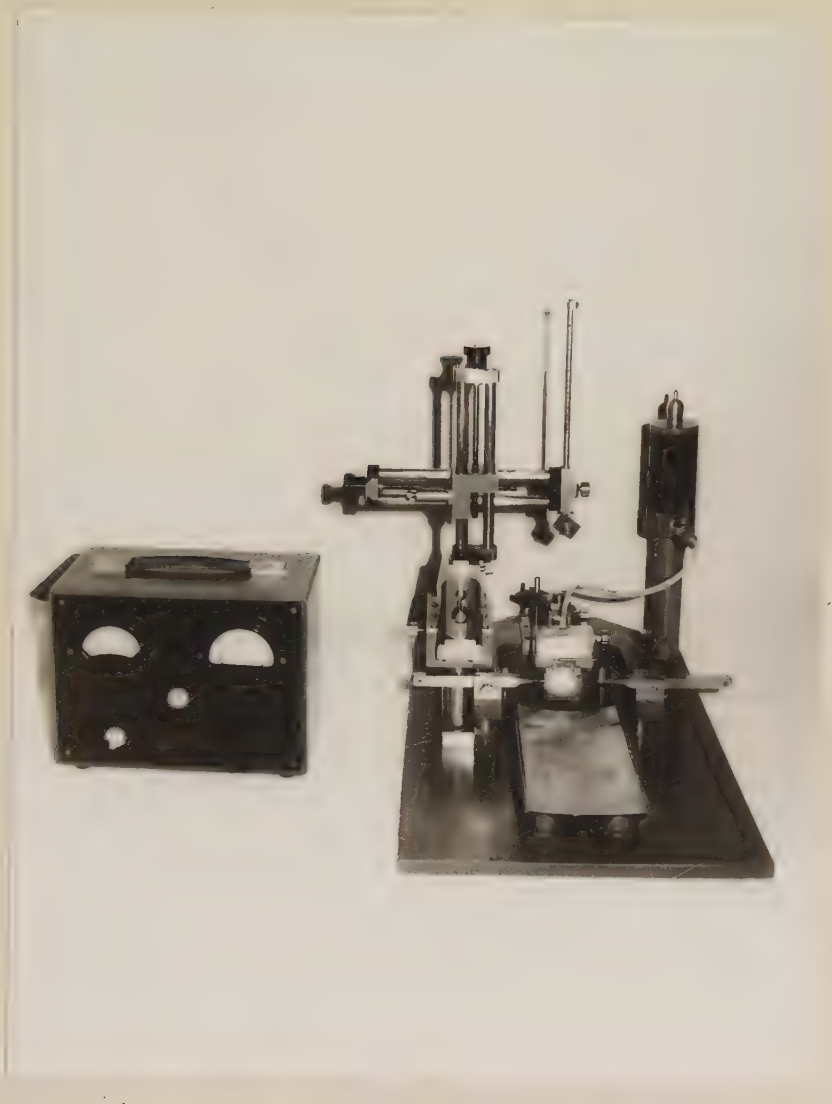
Die Schädelhaut wurde nach Joddesinfektion mit einem Längsschnitt eröffnet und das Periost durch vorsichtiges Reiben mit einem Wattebausch entfernt. Die Eröffnung der Schädeldecke erfolgte mit einem Dentalbohrgerät.
Nach bilateraler Einführung der Elektroden wurden die Läsionen durch Anwendung von Gleichstrom mit einer Stromstärke von 1 mA bei einer Spannung von 10 - 15 V erzeugt. Als Anode dienten glasisolierte unipolare Platinelektroden, deren Spitzen von 0,3 mm Länge und 0,12 mm Durchmesser nicht isoliert waren. Die Katode wurde ins Rektum eingeführt. Die Läsionszeit betrug 5 sec..
Nach Entfernung der Elektroden wurden die Wunde mit Gelaspon abgedeckt, ein puderförmiges Antibiotikum eingebracht, die Schädelhaut mittels mehrerer Knopfnähte geschlossen und die Wunde mit Jodtinktur desinfiziert.
Scheinläsionen wurden entsprechend der Operationstechnik der Läsionen durchgeführt, doch wurde kein Gleichstrom an die Elektroden angelegt.
Zur Durchführung der Deafferentationen wurden die Tiere ebenfalls in Äthernarkose im stereotaktischen Gerät fixiert, die Schädelhaut entfernt und die Schädeldecke mit einem Dentalbohrgerät eröffnet. Das für die Deafferentationen benutzte Messer aus Stahldraht (Durchmesser = 0,1 mm) befand sich in einer Kanüle, die einen Durchmesser von 0,14 mm hatte. Das L-förmige Messer war in horizontaler Ebene 1,8 mm lang, es wurde nach folgenden Koordinaten plaziert: + 2,4; ± 0,0; - 6,2.
Nachdem die Kanüle in der Mittellinie des Schädels hinter dem Bregma eingeführt worden war, wobei die Messerspitze nasalwärts gerichtet war, wurde das Messer um 360° gedreht, so daß ein kreisförmiger Schnitt von 3,6 mm Durchmesser entstand. Durch diesen Schnitt wurden die dorsalen Afferenzen der Area praeoptica medialis in Höhe des oberen Randes der vorderen Kommissur in horizontaler Ebene durchtrennt.

Scheindeafferentationen wurden entsprechend der Operationstechnik der Deafferentationen durchgeführt, doch wurde das Messer nicht gedreht.
Nach der Operation wurden die Tiere täglich auf den Eintritt der Vaginalöffnung (VÖ) untersucht. Bei eingetretener VÖ wurden täglich Vaginalabstriche mittels eines abgerundeten Glasstabes zu konstanter Tageszeit (8.3o - 9.3o Uhr) entnommen. Die am Glasstab haftenden Zellen wurden mit einem Tropfen physiologischer NaCl-Lösung auf einen Objektträger gespült. Nach Lufttrocknung erfolgte die Färbung mit Methylenblau und anschließend die mikroskopische Untersuchung. Dabei wurden die Zellbilder entsprechend den Zyklusstadien Östrus, Metöstrus, Diöstrus und Proöstrus eingestuft.
Zur Bestimmung des Zeitpunktes der ersten puberalen Ovulation wurden am Tage nach dem ersten vaginalen Östrus Laparotomien in Äthernarkose durchgeführt. Dazu wurden das Rückenfell der Tiere im Beckenbereich geschoren und die Haut mit Jodtinktur desinfiziert. Mit einem Medianschnitt in Höhe der Hüftgelenke wurden die Haut durchtrennt und durch stumpfes Durchstoßen der Muskel- und Bindegewebsschichten die Bauchhöhle von dorsolateral eröffnet. Mit einer Pinzette konnten die Ovarien mit den Tuben und Teile des Uterus herausgezogen und die Ovarien auf Gelbkörperbildung untersucht werden. Anschließend wurden sie ins Abdomen zurückverlagert und die Wunde nach antibiotischer Abschirmung mit einer Michelklammer geschlossen und mit Jodtinktur desinfiziert. Konnten Corpora lutea nachgewiesen werden, galt der letzte Tag der vorangegangenen Östrusperiode als Zeitpunkt der ersten Ovulation. Waren die Tiere zum Zeitpunkt der VÖ bereits im Metöstrus, wurde der Tag vor der VÖ als Ovulationstermin angesehen.

Östraldiolbenzoat (ÖB) wurde zur Injektion in Rinderklauenöl im Verhältnis 0,05 µg ÖB / 0,2 ml Rinderklauenöl gelöst und in einer Dosis von 0,05 µg ÖB / 100 g Körpergewicht täglich zwischen 9,3o Uhr und 10.oo Uhr abwechselnd in die linke oder rechte Schenkelbeuge der Tiere injiziert. Den isoliert gehaltenen Kontrollen wurden äquivalente Mengen Rinderklauenöl verabreicht. Bromokryptin (CB 154) wurde im Verhältnis von 0,5 mg CB 154 zu 0,2 ml Lösungsmittel (0,2 ml Äthylalkohol, 1,8 ml NaCl-Lösung, 5 mg Weinsäure) gelöst und in einer Dosis von 0,5 mg CB 154/ 100 g Körpergewicht intraperitoneal injiziert. Bei den Kontrolltieren, die nur Lösungsmittel verabreicht bekamen, enthielt dieses keine Weinsäure.

Die Operationstechnik für die Ovarektomie entsprach der der Laparotomie, wobei die Ovarien beidseitig nach Ligatur der Uterushörner mittels Catgut reseziert wurden. Nach der Tötung der Rattenweibchen wurden die Gehirne der operierten Tiere entnommen und in 10%igem Formalin fixiert. Nach Anfertigung von 15 um dicken transversalen Gefrierschnitten, die mit Hämatoxylin-Eosin angefärbt wurden, erfolgte die mikroskopische Untersuchung. Nur die Tiere mit exakter Lokalisation der Läsionen bzw. Deafferentation wurden in die Ergebnisse einbezogen. Die Bestimmung der LH- und FSH-Konzentrationen im Blut, das den Tieren nach Dekapitation entnommen worden war, erfolgte auf radioimmunologischem Wege.[1)] Alle Ergebnisse wurden statistisch mit Hilfe des t-Testes nach STUDENT ausgewertet.

1) Für die Durchführung der radioimmunologischen Gonadotropinbestimmungen sind wir dem Leiter der Immunbiologischen Abteilung des Instituts, Herrn OA Dr. sc. med. W. Rohde, sowie den medizinisch-technischen Assistentinnen Frau Zillmann, Frau Zywottek und Fräulein Köhler zu herzlichem Dank verpflichtet.



Das für die Operationen eingesetzte Stereotaxigerät

5. Ergebnisse

5.1. Der Einfluß einer rostrodorsalen Deafferentation des Hypothalamus auf den Eintritt der Pubertät

Bei präpuberalen Rattenweibchen wurden am 17., 21. oder 25. Lebenstag die Fornix und die Stria terminalis in Höhe des oberen Randes der vorderen Kommissur in horizontaler Ebene durchtrennt (Abb. 1). Es wurden der Einfluß dieser Deafferentationen auf den Zeitpunkt der Vaginalöffnung (VÖ) und der ersten Ovulation sowie die Länge des ersten Ovarialzyklus untersucht und die Körpermasse am Tag der VÖ festgestellt. Als Kontrollgruppen dienten gleichaltrige Tiere mit Scheindeafferentation sowie unbehandelte präpuberale Ratten.

Tabelle 1 zeigt, daß die Deafferentation des Hypothalamus am 17. Lebenstag eine deutliche Verzögerung der VÖ ($p<0,01$ bzw. $p<0,05$) und der ersten Ovulation ($p<0,001$) im Vergleich zu den scheindeafferentierten und intakten Kontrollen hervorrief.

Während die am 21. Tag durchgeführte Durchtrennung der afferenten Nervenbahnen den Pubertätseintritt nicht beeinflußte, war dieser nach Operation am 25. Lebenstag wiederum signifikant ($p<0,05$ für VÖ und 1. Ovulation) verzögert. Bei allen 3 Gruppen deafferentierter Weibchen war der erste Ovarialzyklus hoch signifikant verlängert.

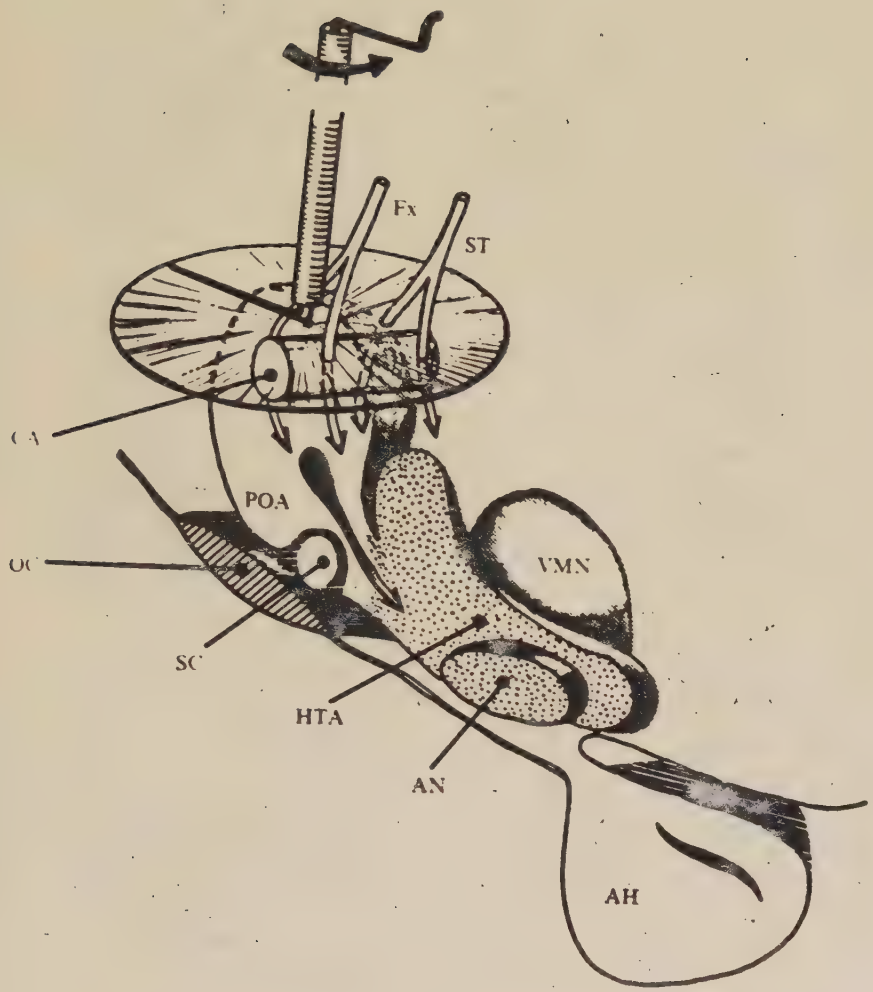


Abb. 1: Darstellung der dorsalen Deafferentation der APM (preoptic roof section) bei Ratten (nach VELASCO und ROTHCHILD, 1973)

AH - Adenohypophyse, AN - Nucl. infundibularis (arcuatus), CA - Commissura anterior, Fx - Fornix, HTA - Hypophyseotrophes Areal, OC - Chiasma opticum, POA - Area praeoptica medialis, SC - Nucl. suprachiasmaticus, ST - Stria terminalis, VNH - Nucl. ventromedialis.

Washington, D.C. 20402
Superintendent of Documents
U.S. Government Printing Office
Official Business
Penalty for Private Use, $300
Postage and Fees Paid
U.S. Government Printing Office
375

Tabelle 1

Einfluß einer Deafferentation des Hypothalamus am 17., 21. oder 25. Lebenstag auf den Eintritt der Pubertät

Behandlung	Anzahl der Ratten ($\bar{x}$+s)	Alter bei der VÖ in Tagen ($\bar{x}$+s)	Alter bei der ersten Ovulation in Tagen ($\bar{x}$+s)	Gewicht am Tag der VÖ in g ($\bar{x}$+s)	Dauer des ersten Ovarialzyklus in Tagen ($\bar{x}$+s)
17. Tag					
Deafferentation	10	44,3 ± 5,27^{2,x}	47,5 ± 6,31^{3,z}	121,9 ± 8,54^{3,z}	12,1 ± 2,07^{3,z}
Scheindeafferentation	10	38,1 ± 2,37	38,5 ± 2,46	102,8 ± 12,42	6,1 ± 1,52
unbehandelte Kontrollen	14	39,1 ± 3,57	38,9 ± 3,56	108,4 ± 13,60	5,1 ± 0,99
21. Tag					
Deafferentation	9	39,1 ± 2,02	39,3 ± 2,23	111,0 ± 5,75	11,0 ± 2,22^{3,z}
Scheindeafferentation	6	39,2 ± 3,96	39,8 ± 4,26	106,4 ± 8,32	5,8 ± 1,48
unbehandelte Kontrollen	14	39,1 ± 3,57	38,9 ± 3,56	108,4 ± 13,60	5,1 ± 0,99
25. Tag					
Deafferentation	8	44,6 ± 3,50^{x}	43,4 ± 3,73^{x}	95,3 ± 15,86	11,9 ± 1,36^{3,z}
Scheindeafferentation	6	39,8 ± 1,48	39,8 ± 1,48	96,8 ± 11,98	5,6 ± 1,38
unbehandelte Kontrollen	14	39,1 ± 3,57	38,9 ± 3,56	108,4 ± 13,60	5,1 ± 0,99

VÖ - Vaginalöffnung

$^{2}p<0,01$; $^{3}p<0,001$ im Vergleich zu den Scheindeafferantionen

$^{x}p<0,05$; $^{z}p<0,001$ im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollen

5.2. Die Wirkungen von bilateralen Läsionen in der Area, praeoptica medialis (APM) oder im Gebiet der Nucl. ventromedialis und infundibularis (NVI) am 16., 26. oder 31. Lebenstag auf den Eintritt der Pubertät bei der weiblichen Ratte

Bei präpuberalen weiblichen Ratten wurden die APM oder das Gebiet der NVI am 16., 26. oder 31. Tag bilateral lädiert. Die Läsionszeit betrug 5 Sekunden bei einer Stromstärke von 1 mA. Scheinläsionen erfolgten durch das Einführen der Elektroden ohne Stromzufuhr. Die Lokalisation dieser Kerngebiete ist in Abb. 2 dargestellt.
Am Tag der VÖ wurde das Körpergewicht bestimmt, und von diesem Tag an wurden 16 Tage lang Vaginalabstriche entnommen und mikroskopisch auf Veränderungen des Vaginalepithels untersucht. Zur Feststellung einer Gelbkörperbildung wurden die Rattenweibchen am Tag nach dem 1. vaginalen Östrus laparotomiert und die Ovarien makroskopisch inspiziert.

Vom 100. Lebenstag an wurden erneut über 16 Tage Vaginalabstriche entnommen. Danach wurden die Tiere getötet und das Körper- und Ovargewicht bestimmt. Die Tabelle 2 zeigt, daß die am 16. Tag durchgeführten Läsionen in der APM eine echte vorzeitige Pubertät induzierten, die durch die Vorverlegung der VÖ ($p < 0,05$) und der 1. Ovulation ($p < 0,05$) auf den 33. Tag bei signifikant geringerem Körpergewicht ($p < 0,01$ im Vergleich zu den Scheinläsionen) und eine normale Vaginalzyklizität während der ersten 16 Tage nach Pubertätseintritt gekennzeichnet war.
Läsionen am 26. oder 31. Lebenstag bewirkten eine stärkere Vorverlegung der VÖ als Gewebszerstörungen am 16. Tag. Die frühere VÖ war aber nicht von einem vorzeitigen Eintritt der 1. Ovulation begleitet.

Nur die am 26. Lebenstag lädierten Rattenweibchen wiesen beim Eintritt der VÖ ein signifikant geringeres Körpergewicht als die unbehandelten Kontrollen auf ($p < 0{,}01$), und die Zahl der Östrusperioden während der ersten 16 Tage nach der VÖ war erhöht.

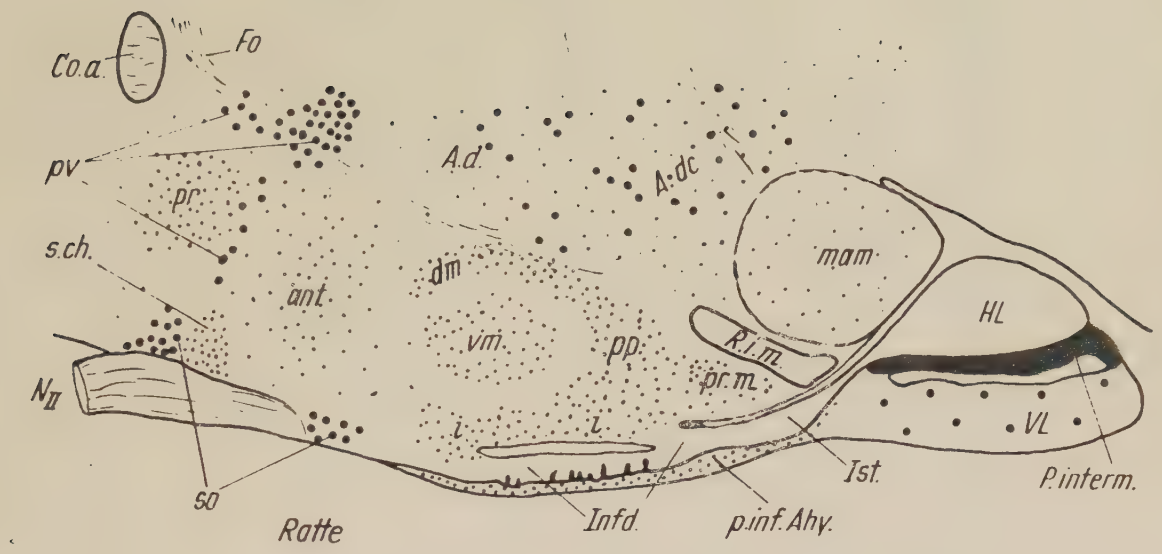


Abb. 2: Schema des Hypothalamus der Ratte (nach DIEFEN, 1962)

A. d. - Area dorsalis hypothalami, A. dc. - Area dorsocaudalis hypothalami, ant. - Nucl. hypothalamicus anterior, Co. a. Commissura anterior, dm. - Nucl. dorsomedialis, Fo. - Fornix, HL - Hinterlappen der Hypophyse, i - Nucl. infundibularis (arcuatus), Infd. - Infundibulum, Ist. - Isthmus, man - Corpus mamillare, N_{II} - Nervus opticus, p. inf. Ahy. - Pars infundibularis der Adenohypophyse, P. interm. - Pars intermedia, pp - Nucl. periventricularis posterior, pr - Area praeoptica medialis, pr. m. - Nucl. praemamillare, pv - Nucl. paraventricularis, R. i. m. - Rec. inframamillaris, s. ch. - Nucl. suprachiasmaticus, so - Nucl. supraopticus, VL - Vorderlappen der Hypophyse, vm - Nucl. ventromedialis.

Tabelle 2

Einfluß von bilateralen Läsionen in der Area praeoptica medialis am 16., 26. oder 31. Lebenstag auf den Eintritt der Pubertät bei weiblichen Ratten

Behandlung	Anzahl der Ratten	Alter bei der VÖ in Tagen ($\bar{x}\pm s$)	Alter bei der ersten Ovulation in Tagen ($\bar{x}\pm s$)	Gewicht bei der VÖ in g ($\bar{x}\pm s$)	Zahl der Östrusperioden ($\bar{x}\pm s$)$_{a)}$	Zahl der Östrusperioden ($\bar{x}\pm s$)$_{b)}$	Gewicht am 116.Tag in g ($\bar{x}\pm s$)	Ovargewicht am 116. Tag in mg ($\bar{x}\pm s$)
16. Tag								
Läsion	9	$33,4\pm2,83^{1,x}$	$33,4\pm2,91^{1,y}$	$96,8\pm 9,23^{2}$	$1,9\pm0,33$	$5,3\pm1,16$	$296,2\pm29,08$	$64,9\pm17,7$
Scheinläsion	7	$36,6\pm1,90$	$37,3\pm2,14$	$122,5\pm18,84$	$2,0\pm0,00$	$5,0\pm2,00$	$283,0\pm 1,41$	$60,3\pm 3,8$
unbehandelte Kontrollen	10	$36,5\pm3,40$	$36,2\pm2,52$	$105,0\pm15,54$	$2,3\pm0,50$	$5,0\pm1,94$	$281,3\pm25,06$	$66,1\pm 9,9$
26. Tag								
Läsion	10	$33,4\pm2,98^{1,z}$	$38,4\pm3,74$	$76,2\pm25,90^{y}$	$4,9\pm3,21^{1,x}$	$4,0\pm2,30$	$282,2\pm22,41$	$63,2\pm16,5$
Scheinläsion	6	$38,3\pm2,50$	$37,8\pm2,87$	$105,1\pm13,34$	$2,0\pm0,00$	$4,3\pm1,25$	$305,3\pm17,28$	$61,8\pm12,7$
unbehandelte Kontrollen	9	$39,8\pm3,52$	$39,7\pm3,93$	$114,9\pm17,90$	$2,3\pm0,70$	$3,9\pm1,45$	$270,3\pm18,83$	$62,6\pm 6,2$
31. Tag								
Läsion	9	$35,7\pm1,73^{3,y}$	$37,8\pm3,24$	$89,2\pm 8,21$	$3,5\pm1,06$	$4,7\pm1,73$	$269,8\pm26,09$	$63,8\pm16,9$
Scheinläsion	7	$39,7\pm1,37$	$39,9\pm1,06$	$116,1\pm 8,49$	$2,9\pm0,68$	$4,4\pm1,39$	$274,1\pm 9,95$	$68,6\pm11,2$
unbehandelte Kontrollen	15	$39,1\pm3,24$	$39,0\pm3,22$	$107,6\pm13,74$	$2,2\pm0,41$	$4,0\pm1,46$	$278,6\pm24,45$	$64,1\pm24,8$

VÖ - Vaginalöffnung

a) innerhalb von 16 Tagen nach der Vaginalöffnung

b) ab 100. Tag bis zum 116. Lebenstag

$^{1}p<0,05$; $^{2}p<0,01$; $^{3}p<0,001$ im Vergleich zu den Scheinläsionen

$^{x}p<0,05$; $^{y}p<0,01$; $^{z}p<0,001$ im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollen

Läsionen im Gebiet der NVI (Tabelle 3) hatten am 26. und 31. Lebenstag die stärkste pubertätsbeschleunigende Wirkung, wobei sowohl die VÖ als auch die 1. Ovulation im Vergleich zu beiden Kontrollgruppen hoch signifikant früher und bei einem deutlich niedrigerem Körpergewicht eintraten.
Die am 16. Tag lädierten Tiere wiesen nur gegenüber den scheinlädierten Rattenweibchen, nicht aber im Vergleich zu den unbehandelten Kontrolltieren einen vorzeitigen Eintritt der VÖ und der 1. Ovulation auf. Ein Einfluß der Läsion im NVI-Gebiet auf die Anzahl der Östrusperioden während 16 Tagen nach der VÖ bestand nicht.
Nach 116 Lebenstagen waren in keinem Fall signifikante Unterschiede im Körper- und Ovargewicht und in der Anzahl der Östrusperioden zwischen den in der APM oder im Gebiet der NVI lädierten Weibchen und den scheinlädierten oder unbehandelten Kontrolltieren festzustellen.

Tabelle 3

Einfluß von bilateralen Läsionen im Gebiet der Nucl. ventromedialis und infundibularis am 16., 26. und 31. Lebenstag auf den Eintritt der Pubertät bei weiblichen Ratten

Behandlung	Anzahl der Ratten	Alter bei der VÖ in Tagen ($\bar{x}\pm s$)	Alter bei der ersten Ovulation in Tagen ($\bar{x}\pm s$)	Gewicht bei der VÖ in g ($\bar{x}\pm s$)	Zahl der Östrusperioden ($\bar{x}\pm s$)$_{a)}$	Zahl der Östrusperioden ($\bar{x}\pm s$)$_{b)}$	Gewicht am 116. Tag in g ($\bar{x}\pm s$)	Ovargewich am 116. Ta in mg ($\bar{x}\pm s$)
16. Tag								
Läsion	7	$33,6\pm4,03^{1}$	$34,4\pm3,35^{1}$	$83,9\pm14,88^{1,x}$	$2,3\pm0,47$	$3,4\pm1,13$	$267,0\pm13,50$	$65,9\pm 6,23$
Scheinläsion	5	$38,6\pm2,30$	$38,4\pm1,94$	$103,3\pm 6,81$	$2,0\pm0,00$	$4,0\pm1,22$	$259,2\pm25,14$	$65,9\pm15,57$
unbehandelte Kontrollen	10	$36,5\pm3,40$	$36,2\pm2,52$	$106,0\pm15,54$	$2,3\pm0,50$	$5,0\pm1,94$	$281,3\pm25,06$	$66,1\pm 9,95$
26. Tag								
Läsion	11	$30,5\pm0,68^{3,z}$	$30,3\pm0,64^{3,z}$	$67,5\pm 8,09^{3,z}$	$2,0\pm0,44$	$4,8\pm1,72$	$247,8\pm32,99$	$63,6\pm12,88$
Scheinläsion	6	$39,5\pm5,80$	$39,3\pm5,55$	$103,9\pm20,48$	$2,3\pm0,50$	$3,8\pm1,50$	$245,3\pm26,72$	$58,0\pm 9,70$
unbehandelte Kontrollen	9	$39,8\pm3,52$	$39,7\pm3,93$	$114,9\pm17,90$	$2,3\pm0,70$	$3,9\pm1,45$	$270,3\pm18,83$	$62,6\pm 6,24$
31. Tag								
Läsion	13	$34,8\pm1,23^{2,z}$	$35,2\pm1,06^{2,z}$	$83,7\pm4,67^{3,z}$	$2,5\pm0,65$	$3,1\pm1,18$	$247,8\pm34,74$	$59,4\pm10,76$
Scheinläsion	10	$37,5\pm2,17$	$37,4\pm2,30$	$104,7\pm11,01$	$2,5\pm0,70$	$4,2\pm1,76$	$280,8\pm11,19$	$68,5\pm12,95$
unbehandelte Kontrollen	15	$39,1+3,24$	$39,5\pm3,22$	$107,6\pm13,74$	$2,2\pm0,41$	$4,0\pm1,46$	$278,6\pm24,45$	$64,1\pm24,85$

VÖ - Vaginalöffnung
a) innerhalb von 16 Tagen nach der Vaginalöffnung
b) ab 1oo. Tag bis zum 116. Lebenstag

$^{1}p<0,05$; $^{2}p<0,01$; $^{3}p<0,001$ im Vergleich zu den Scheinläsionen

$^{x}p<0,05$; $^{z}p<0,001$ im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollen

5.3. Einfluß von am 21. oder 27. Lebenstag durchgeführten bilateralen Läsionen in der APM oder im Gebiet der NVI auf die gonadotropinhemmende Östrogenwirkung

Rattenweibchen wurden am 21. oder 27. Lebenstag bilateral in der APM oder im Gebiet der NVI lädiert. Die Tiere wurden am darauffolgenden Tag ovarektomiert und bekamen von diesem Zeitpunkt an über 2 Tage einmal täglich 0,05 µg ÖB/100 g Körpergewicht s.c. injiziert.

Um den Einfluß aller Behandlungskomponenten zu erfassen, wurden gleichaltrige Rattenweibchen scheinlädiert und entsprechend den lädierten Tieren behandelt. Weitere Kontrollen wurden nur lädiert und ovarektomiert oder kastriert und über zwei Tage mit 0,05 µg ÖB/100 g Körpergewicht/Tag behandelt. Schließlich dienten nur ovarektomierte sowie intakte Rattenweibchen als weitere Kontrollgruppen.

Alle Tiere wurden am 24. bzw. 30. Lebenstag dekapitiert und in dem aufgefangenen Blut die Konzentration von LH und FSH mittels Radioimmunoassay bestimmt.

Wie aus Abb. 3 ersichtlich ist, wurde durch bilaterale Läsion in der APM am 21. oder 27. Lebenstag die hemmende Wirkung des s.c. injizierten Östrogens auf die LH-Sekretion nicht beeinflußt. Bei den jüngeren Tieren hatten die Läsionen auch keine Wirkung auf den FSH-Spiegel im Blut (Abb. 4), doch zeigten die im Alter von 27 Tagen lädierten Weibchen erhöhte FSH-Werte im Vergleich zu den nicht oder scheinlädierten und mit ÖB behandelten Kontrollen. Im Gegensatz dazu setzten Läsionen im Gebiet der NVI in beiden Altersgruppen die LH- und FSH-hemmende Wirkung des Östradiolbenzoats hoch signifikant herab (Abb. 3,4).

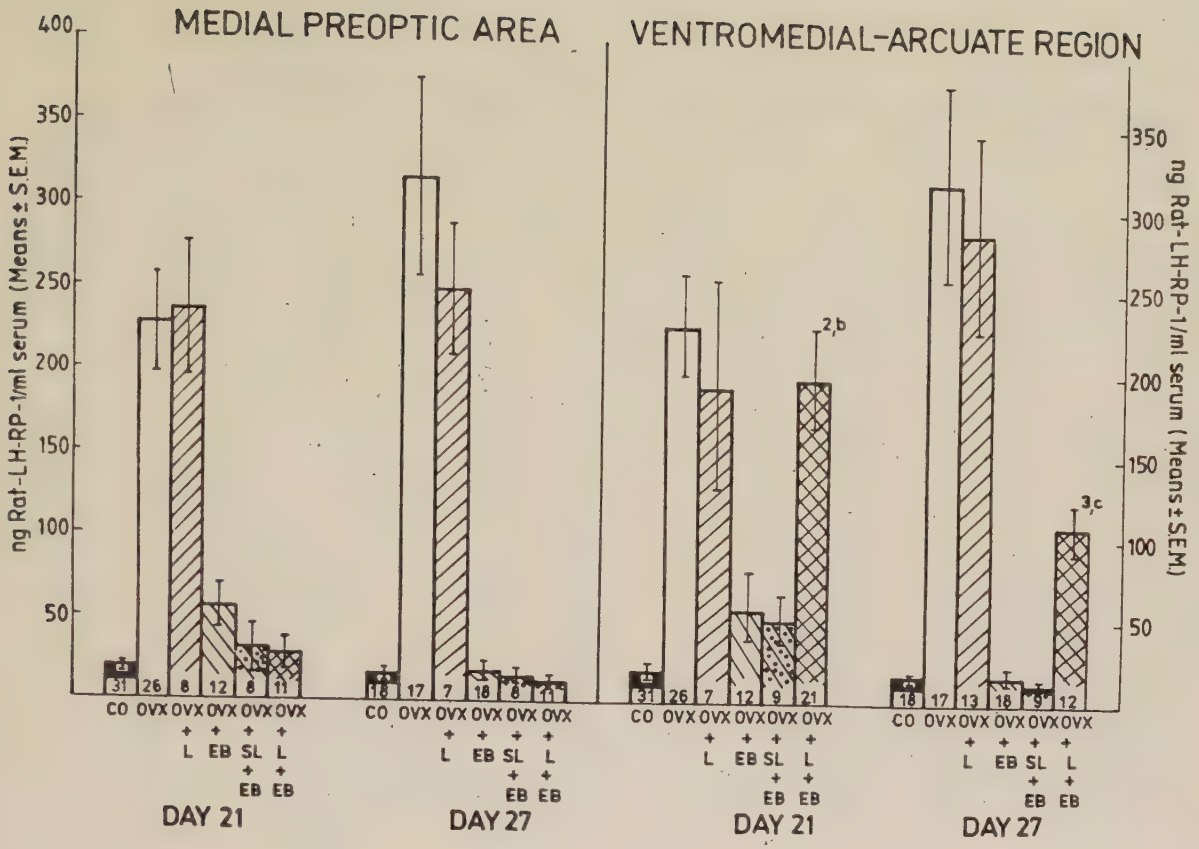


Abb. 3: Einfluß von bilateralen Läsionen in der Area praeoptica medialis (APM) oder im Gebiet der Nucl. ventromedialis und infundibularis (NVI) am 21. oder 27. Lebenstag auf die LH-Konzentration im Serum ovarektomierter und nachfolgend mit Östradiolbenzoat (EB) behandelter Rattenweibchen.

$^{b}p<0,01$; $^{c}p<0,001$ im Vergleich zu den entsprechenden scheinlädierten, ovarektomierten und mit ÖB substituierten Kontrollgruppe

$^{2}p<0,01$; $^{3}p<0,001$ im Vergleich zu der ovarektomierten und mit ÖB behandelten Kontrollgruppe.

Die Zahlen in den Säulen geben die Anzahl der Tiere pro Gruppe an.

CO - unbehandelte Kontrollen

OVX - ovarektomierte Kontrollen

L - bilaterale Läsionen in der APM oder im Gebiet der NVI

EB - zweitägige ÖB-Behandlung

SL - bilaterale Scheinläsionen in der APM oder im Gebiet der NVI

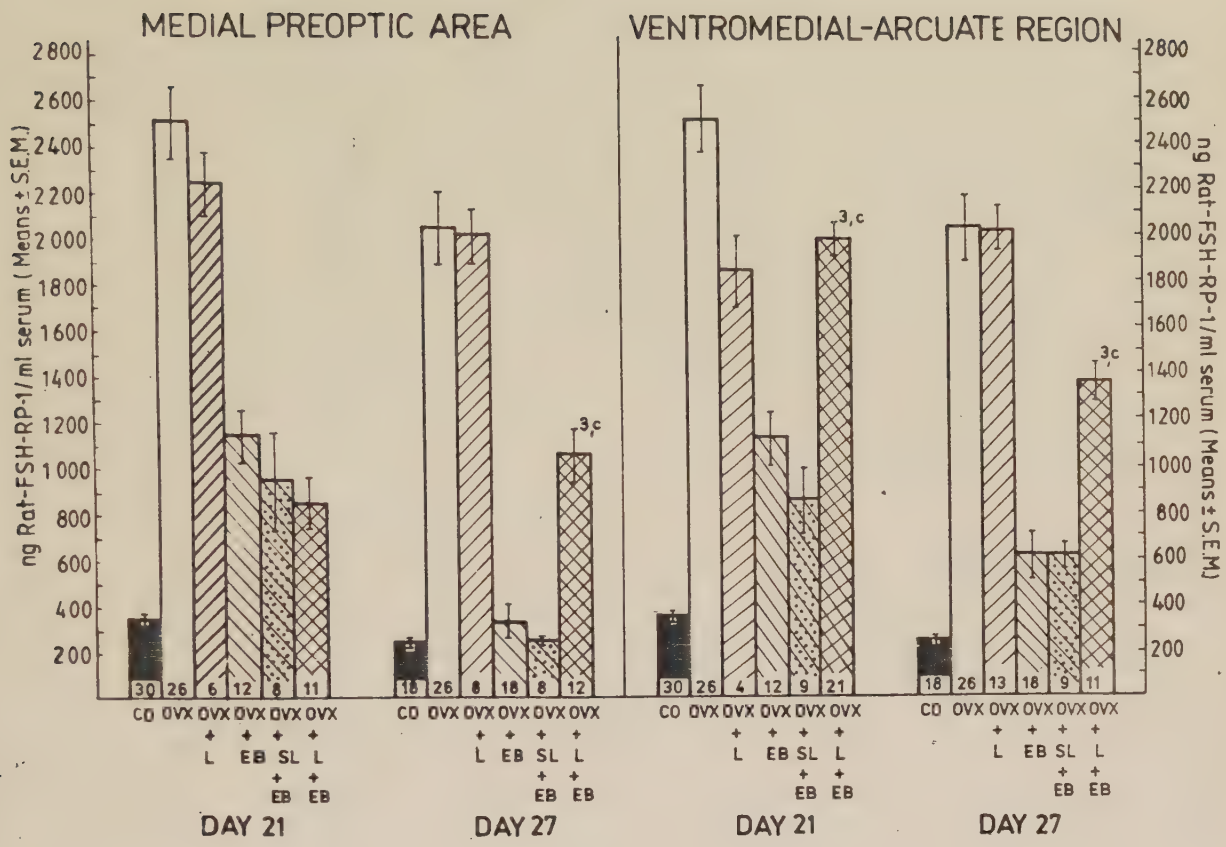


Abb. 4: Einfluß von bilateralen Läsionen in der Area praeoptica medialis oder im Gebiet der Nucl. ventromedialis und infundibularis am 21. oder 27. Lebenstag auf die FSH-Konzentration im Serum ovarektomierter und nachfolgend mit Östradiolbenzoat behandelter Rattenweibchen.

Erläuterungen der Symbole und Abkürzungen sind aus der Legende zu Abb. 3 ersichtlich

5.4. Der Einfluß einer Behandlung mit CB 154 auf den pubertätsbeschleunigenden Effekt von am 16. oder 27. Lebenstag durchgeführten Läsionen in der APM oder im Gebiet der NVI

In einem weiteren Versuch wurden präpuberale Rattenweibchen am 16. oder 27. Lebenstag in der APM oder im Gebiet der NVI bilateral lädiert und erhielten von diesem Zeitpunkt an täglich 0,5 mg CB 154/100 g Körpergewicht bis zum Eintritt der VÖ intraperitoneal (i.p.) injiziert. Als Kontrollgruppen dienten lädierte Ratten, die das Lösungsmittel für CB 154 i.p. verabreicht bekamen, sowie intakte Rattenweibchen.

Am Tag der VÖ wurde das Körpergewicht bestimmt, und nach dem ersten vaginalen Östrus wurden die Tiere zur Untersuchung der Ovarien auf Gelbkörperbildung laparotomiert. Nach Ablauf des ersten Ovarialzyklus erfolgte die Tötung.

Die Tabelle 4 zeigt, daß Läsionen in der APM am 16. Lebenstag bei nachfolgender Injektion des Lösungsmittels die Pubertät vorverlegten. Die i.p. Applikation von CB 154 hob dagegen den pubertätsbeschleunigenden Effekt dieser Läsionen auf.

Am 27. Lebenstag hatten die Läsionen in diesem Kerngebiet keine pubertätsbeschleunigende Wirkung mehr, und die Tiere aller 3 Versuchsgruppen erreichten den Pubertätseintritt zum gleichen Zeitpunkt.

Die starke Vorverlegung der Pubertät nach Läsionen im Gebiet der NVI am 16. oder 27. Lebenstag konnte durch die Behandlung mit CB 154 nicht beeinflußt werden (Tabelle 5).

Tabelle 4

Einfluß einer Behandlung mit CB 154 auf den pubertätsbeschleunigenden Effekt von Läsionen in der Area praeoptica medialis am 16. oder 27. Lebenstag

Behandlung	Anzahl der Ratten	Alter bei der VÖ in Tagen ($\bar{x}\pm s$)	Alter bei der ersten Ovulation in Tagen ($\bar{x}\pm s$)	Gewicht am Tag der VÖ in g ($\bar{x}\pm s$)	Dauer des ersten Ovarialzyklus in Tagen ($\bar{x}\pm s$)
16. Tag					
Läsion + CB 154	9	39,1 ± 4,14	39,8 ± 4,44	113,6 ± 19,56	6,9 ± 1,17
Läsion + LM	7	35,6 ± 3,05^{x}	35,8 ± 2,73^{x}	99,9 ± 11,16^{x}	10,2 ± 4,50
unbehandelte Kontrollen	22	38,5 ± 3,30	38,8 ± 3,00	119,2 ± 13,50	8,4 ± 3,52
27. Tag					
Läsion + CB 154	9	40,2 ± 3,19	40,1 ± 2,67	112,4 ± 12,13	6,2 ± 1,10
Läsion + LM	8	40,5 ± 1,70	40,3 ± 1,70	104,2 ± 7,40	12,7 ± 1,00^{z}
unbehandelte Kontrollen	17	38,3 ± 2,30	38,8 ± 2,90	114,6 ± 14,40	6,8 ± 2,72

VÖ - Vaginalöffnung

CB 154 - 0,5 mg Bromokryptin/100 g Körpergewicht

LM - Lösungsmittel

$^{x}p<0,05$; $^{z}p<0,001$ im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollen

Tabelle 5

Einfluß einer Behandlung mit CB 154 auf den pubertätsbeschleunigenden Effekt von Läsionen im Gebiet der Nucl. ventromedialis und infundibularis am 16. oder 27. Lebenstag

Behandlung	Anzahl der Ratten	Alter bei der VÖ in Tagen ($\bar{x}\pm s$)	Alter bei der ersten Ovulation in Tagen ($\bar{x}\pm s$)	Gewicht am Tag der VÖ in g ($\bar{x}\pm s$)	Dauer des ersten Ovarialzyklus in Tagen ($\bar{x}\pm s$)
Läsion + CB 154	8	$34,8 \pm 1,04^{z}$	$34,5 \pm 0,93^{1,z}$	$96,0 \pm 9,84^{z}$	$5,9 \pm 0,84^{z}$
Läsion + LM	10	$33,3 \pm 1,17^{z}$	$32,7 \pm 1,95^{z}$	$89,2 \pm 8,39^{z}$	$5,6 \pm 0,84^{z}$
unbehandelte Kontrollen	22	$38,5 \pm 3,30$	$38,8 \pm 3,00$	$119,2 \pm 13,50$	$8,4 \pm 3,52$
27. Tag					
Läsion + CB 154	10	$33,8 \pm 2,53^{z}$	$34,0 \pm 2,70^{z}$	$80,5 \pm 9,34^{z}$	$6,6 \pm 1,84$
Läsion + LM	6	$32,0 \pm 1,09^{z}$	$32,2 \pm 1,94^{z}$	$76,3 \pm 4,41^{z}$	$6,0 \pm 2,45$
unbehandelte Kontrollen	17	$38,3 \pm 2,30$	$38,8 \pm 2,90$	$114,6 \pm 14,40$	$6,8 \pm 2,72$

VÖ - Vaginalöffnung

CB 154 - Bromokryptin /0,5 mg/100 g Körpergewicht

LM - Lösungsmittel

$^{1}p<0,05$ im Vergleich zu den lädierten und mit Lösungsmittel behandelten Kontrollen

$^{z}p<0,001$ im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollen

6. Diskussion

Nach den Ergebnissen einer Reihe von Autoren (Übersicht bei DONOVAN und VAN DER WERFF TEN BOSCH, 1965; CRITCHLOW und BAR-SELA, 1967; MEIJS-ROELOFS, 1973; DÖCKE u. Mitarb., 1976) bewirken bilaterale Läsionen im Hypothalamus einen vorzeitigen Eintritt der Pubertät.
Durch die Unterbrechung der Stria terminalis (ELWERS und CRITCHLOW, 1961) und die zusätzliche Durchtrennung der Fimbrien (BROWN-GRANT und RAISMAN, 1972) sowie durch die vordere Deafferentation des Hypothalamus (RAMALEY und SIECK, 1975) konnte ebenfalls der Zeitpunkt der Pubertät vorverlegt werden. Die letztgenannten Autoren vermuten auf Grund der dargestellten Befunde, daß nicht die Ausschaltung im Hypothalamus selbst gelegener gonadotropinhemmender Strukturen, sondern die Unterbrechung von hemmenden Afferenzen aus extrahypothalamischen Gebieten, die von rostral in den Hypothalamus eintreten, für den pubertätsbeschleunigenden Effekt von Läsionen im Hypothalamus verantwortlich ist.

Bei der von RAMALEY angewandten Deafferentationsmethode mit dem HALASZ-Messer werden aber nicht nur Nervenbahnen durchtrennt, sondern es kommt unausweichlich auch zur Zerstörung von hypothalamischem Gewebe (HALASZ, 1981; persönliche Mitt.).
Damit stellt die Annahme von RAMALEY und SIECK (1975), daß Hypothalamusläsionen Hemmimpulse aus extrahypothalamischen Gebieten ausschalten, keine eindeutige Erklärung für mögliche Wirkungsmechanismen derartiger Läsionen dar.

Die Anwendung einer Deafferentationsmethode, die die rostrodorsalen Afferenzen des Hypothalamus, d.h. vor allem die Fornix und die Stria terminalis, in Höhe des

oberen Randes der vorderen Kommissur in horizontaler Ebene durchtrennt, ermöglicht eine Isolierung des Hypothalamus von den für die Kontrolle der Gonadotropinsekretion wichtigsten extrahypothalamischen Strukturen, ohne daß hypothalamisches Gewebe zerstört wird.
Diese als preoptic roof section bezeichnete Methode nach TALEISNIK u. Mitarb. (1970) erzeugte in unseren Versuchen im Gegensatz zu den im entsprechenden Alter durchgeführten Läsionen im Hypothalamus bei 17 oder 25 Tage alten Rattenweibchen keine Vorverlegung, sondern eine deutliche Verzögerung der VÖ und der ersten Ovulation und beeinflußte bei 21 Tage alten Tieren den Zeitpunkt des Pubertätseintritts nicht. Daraus kann geschlossen werden, daß nicht eine Unterbrechung der hypothalamischen Afferenzen vom Hippocampus oder von der mediokortikalen Amygdala, sondern mit großer Wahrscheinlichkeit die Zerstörung von hypothalamischem Gewebe selbst, die Ursache des vorzeitigen Pubertätseintritts nach Hypothalamusläsionen ist. Für diese Annahme spricht auch, daß bei allen deafferentierten Tieren eine signifikante Verlängerung des ersten Ovarialzyklus auftrat, die bei im Hypothalamus lädierten Weibchen weder in den eigenen Versuchen festgestellt noch von anderen Autoren beschrieben wurde.
Die in Abhängigkeit vom Alter bei der Operation unterschiedliche Wirkung der Deafferentationen auf den Pubertätseintritt läßt sich mit Befunden erklären, die von DÖCKE u. Mitarb. (1980a,b) nach Läsion des ventralen Hippocampus und des Nucl. amygdaloideus medialis erhalten wurden, deren wichtigste Verbindungen zum Hypothalamus in unseren Untersuchungen unterbrochen wurden.
Während am 21., 26. oder 32. Tag durchgeführte bilaterale Läsionen im ventralen Hippocampus stets den Pubertätseintritt verzögerten, hatten Zerstörungen im Nucl. amygdaloideus medialis in Abhängigkeit vom Alter bei der

Der Hinweis, daß das cholinerge und monoaminerge System in die pubertätskontrollierenden Mechanismen integriert sind, wurde schon von DÖRNER u. Mitarb. (1977) gegeben. DÖRNER u. Mitarb. (1977) gelang es durch tägliche subcutane Injektionen des Monoaminooxydaschemmers Pargylin vom 1. bis 14. Lebenstag die Pubertät bei weiblichen Ratten vorzuverlegen. Andererseits wurde durch Reserpin, das eine Entleerung der Monoamindepots bewirkt, der Pubertätseintritt verzögert. Eine Vorverlegung der Pubertät konnte auch durch die Applikation des Azetylcholinesterasehemmers Pyridostigmin erreicht werden.

Die durch Läsionen im Gebiet der NVI hervorgerufene starke Beschleunigung der Sexualreifung wurde durch eine Behandlung mit CB 154 nicht beeinflußt.
Dieser Befund unterstützt unsere Annahme, daß hier ein anderer Läsionsmechanismus wirksam ist, bzw. daß die infolge der Ausschaltung östrogensensibler Neurone eintretende Desensibilisierung des negativen Östrogen-Feedback über die gonadotropinhemmende Wirkung einer verstärkten dopaminergen Aktivität dominiert.

7. Zusammenfassung

An weiblichen Wistar-Ratten wurden Untersuchungen zur weiteren Aufklärung der Bedeutung hypothalamischer Strukturen für die neurohormonale Kontrolle der Sexualreifung durchgeführt.

Im ersten Teil der Arbeit wurde mittels einer rostrodorsalen Deafferentation des Hypothalamus geprüft, ob der pubertätsbeschleunigende Effekt von Läsionen im Hypothalamus auf der Unterbrechung hemmender Afferenzen aus extrahypothalamischen Gebieten beruht.
Bei präpuberalen Rattenweibchen wurden am 17., 21. oder 25. Lebenstag die Fornix und die Stria terminalis in Höhe des oberen Randes der vorderen Kommissur in horizontaler Ebene durchtrennt. Der Eintritt der Pubertät, d.h. der Zeitpunkt des Auftretens der Vaginalöffnung (VÖ) und der ersten Ovulation, sowie die Länge des ersten Ovarialzyklus und die Körpermasse am Tag des Pubertätseintritts wurde bestimmt.
Die Durchtrennung der afferenten Nervenbahnen bei 17 oder 25 Tage alten Tieren hatte eine signifikante Verzögerung der VÖ und der ersten Ovulation im Vergleich zu den scheindeafferentierten oder intakten Rattenweibchen zur Folge. Deafferentationen des Hypothalamus am 21. Lebenstag hatten diesen Effekt nicht. In allen drei Versuchsgruppen trat unmittelbar nach der VÖ die erste Ovulation auf, jedoch war bei allen deafferentierten Tieren die Dauer des ersten Ovarialzyklus hochsignifikant verlängert.
Die Ergebnisse lassen darauf schließen, daß nicht die Unterbrechung hemmender Einflüsse aus extrahypothalamischen Gebieten, sondern die Zerstörung von hypothalamischem Gewebe selbst die Ursache des vorzeitigen Pubertätseintritts nach Hypothalamusläsionen ist.

Damit kann angenommen werden, daß der Hypothalamus bei der weiblichen Ratte, ebenso wie wahrscheinlich beim Menschen, ein wichtiges Zentrum der pubertätskontrollierenden Mechanismen darstellt.
In einem weiteren Versuch wurde untersucht, ob die pubertätsbeschleunigende Wirkung von Läsionen in der Area praeoptica medialis (APM) oder im Gebiet der Nucl. ventromedialis und infundibularis (NVI) eine Abhängigkeit vom Alter der Tiere zum Zeitpunkt der Operation zeigt.
Rattenweibchen wurden bilateral in der APM oder im Gebiet der NVI am 16., 26. oder 31. Lebenstag lädiert. Gewebszerstörungen in der APM am 16. Tag bewirkten eine echte vorzeitige Pubertät, die durch die Vorverlegung der VÖ und der ersten Ovulation und einen zeitlich normalen Ablauf des ersten Ovarialzyklus gekennzeichnet war. Die am 26. oder 31. Lebenstag lädierten Rattenweibchen wiesen eine vorzeitige VÖ, aber keine vorverlegte erste Ovulation auf. Der von einigen Autoren angenommene ursächliche Zusammenhang zwischen einer Pubertätsvorverlegung nach Läsionen im vorderen Hypothalamus und dem Auftreten des Daueröstrus-Syndroms mit Follikelpersistenz und Anovulation konnte nicht bestätigt werden, da alle Tiere sowohl unmittelbar nach dem Pubertätseintritt als auch zwischen dem 100. und 116. Lebenstag normale Vaginalzyklen zeigten.
Läsionen im Gebiet der NVI hatten am 26. und 31. Lebenstag die stärkste pubertätsbeschleunigende Wirkung, wobei sowohl die VÖ als auch die erste Ovulation im Vergleich zu den scheinlädierten und unbehandelten Kontrolltieren hochsignifikant früher eintraten. Die am 16. Lebenstag lädierten Tiere wiesen nur gegenüber den scheinlädierten Rattenweibchen, nicht aber im Vergleich zu den unbehandelten Kontrolltieren einen vorzeitigen Eintritt der Pubertät auf. Die sehr starke Beschleunigung der Pubertät nach Gewebszerstörungen am 26. Tag im Gebiet der NVI könnte auf eine intensive Hemmwirkung des mediobasalen Hypothalamus auf die Sexualreifung zu dieser Zeit, wahrscheinlich aber

auf einen direkten kurzzeitigen Stimulationseffekt der Läsionen hinweisen.
Der unterschiedliche Einfluß der Läsionen in der APM oder im Gebiet der NVI auf den Zeitpunkt des Eintritts der Pubertät weist ebenso wie die Befunde einer Reihe von Autoren über das Auftreten des persistierenden Östrussyndroms nach Läsionen im vorderen Hypothalamus sowie über den Einfluß der Läsionsgröße auf unterschiedliche Mechanismen hin, über die Gewebszerstörungen in den beiden Kerngebieten die Sexualreifung beschleunigen.

Das Ziel weiterer Experimente war es, mögliche Mechanismen der pubertätsbeschleunigenden Wirkung derartiger Läsionen zu untersuchen. Dazu wurden weibliche Ratten am 21. oder 27. Lebenstag bilateral in der APM oder im Gebiet der NVI lädiert und am darauffolgenden Tag ovarektomiert. Von diesem Zeitpunkt an erhielten sie über 2 Tage einmal täglich 0,05 µg ÖB/100 g Körpergewicht s.c. injiziert und wurden danach getötet. Die Bestimmung der LH- und FSH-Konzentrationen im Serum erfolgte mittels Radioimmunoassay. Dabei zeigte sich bei den im Alter von 21 oder 27 Tagen im Gebiet der NVI operierten Ratten, daß die gonadotropinhemmende Wirkung des s.c. verabreichten ÖB nach den Läsionen deutlich reduziert war. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, daß der pubertätsbeschleunigende Effekt von Läsionen im Gebiet der NVI auf einer Zerstörung östrogensensibler Neurone beruhen könnte und auf diese Weise eine unmittelbare Reduzierung der gonadotropininhibitorischen Wirkung des endogenen Östrogens eintritt. Die dadurch hervorgerufene vorzeitige Erhöhung der Gonadotropinsekretion könnte die Ausreifung der Ovarfunktion beschleunigen und damit die Pubertät auslösen.
Bilaterale Läsionen in der APM am 21. Lebenstag mit anschließender Kastration und ÖB-Gabe beeinflußten die hemmende Wirkung des s.c. injizierten Östrogens auf die LH- und FSH-Sekretion nicht.

Bei 27 Tage alten Tieren kam es aber neben dem erhalten gebliebenen LH-inhibitorischen Effekt des ÖB zu einer signifikanten Reduzierung von dessen Hemmwirkung auf die FSH-Sekretion. Damit scheint auch die APM einen Einfluß auf den negativen Feedback der Östrogene auszuüben.
Die pubertätsbeschleunigende Wirkung von Läsionen erfolgt hier aber wahrscheinlich nicht über die unmittelbare Zerstörung östrogensensibler Neurone, da es nicht, wie dies nach Läsionen im mittleren Hypothalamus am 21. und 27. Lebenstag der Fall war, zu einem sofortigen Anstieg der Sekretion beider Gonadotropine kam.

Wir prüften deshalb einen weiteren möglichen Wirkungsmechanismus, indem präpuberale Rattenweibchen am 16. oder 27. Lebenstag in der APM oder im Gebiet der NVI bilateral lädiert wurden und von diesem Zeitpunkt an täglich 0,5 mg/100 g Körpergewicht des Dopaminagonisten Bromocryptin (CB 154) bis zum Eintritt der VÖ injiziert erhielten.
Die pubertätsbeschleunigende Wirkung der am 16. Lebenstag durchgeführten Läsionen in der APM konnte durch diese Behandlung vollständig aufgehoben werden. Am 27. Tag hatten die Läsionen in diesem Kerngebiet keinen pubertätsbeschleunigenden Effekt mehr, so daß eine Wirkung des CB 154 nicht abzulesen war.
Aus dem Ergebnis kann die vorläufige Schlußfolgerung abgeleitet werden, daß präpuberal in der APM wahrscheinlich ein relativ hoher dopaminerger Tonus vorliegt, der die Gonadotropinsekretion auf einem niedrigen Niveau hält, und daß Läsionen in der APM die Pubertät über eine Hemmung des dopaminergen Systems vorverlegen.

Die starke Beschleunigung der Sexualreifung durch Läsionen im Gebiet der NVI wurde durch eine Behandlung mit CB 154 nicht beeinflußt. Dieser Befund weist darauf hin, daß in diesem Kerngebiet ein anderer Läsionsmechanismus wirksam ist, bzw. daß die gonadotropinhemmende Wirkung einer durch CB 154-Gabe verstärkten dopaminergen Aktivität wahrscheinlich durch die infolge der Ausschaltung östrogensensibler Neurone eintretende Desensibilisierung des negativen Östrogen-Feedback überdeckt wird.

8. Literaturverzeichnis

1. ADVIS, J.P., ALVAREZ, E.O. (1977). Changes in uterine responsiveness to estradiol in maturing female rats with pubertas praecox induced by hypothalamic lesions. Biol. Reprod. 17, 321 - 326.

2. ADVIS, J.P., ANDREWS, W.W., OJEDA, S.R. (1979). - Changes in ovarian steroidal and prostaglandin E responsiveness to gonadotropins during the onset of puberty in the female rat. Endocrinology 104, 653 - 658.

3. ADVIS, J.D., McCANN, S.M., NEGRO-VILLAR, A. (1980). Evidence that catecholaminergie and peptidergic (LH-RH) neurons in suprachiasmatic-medial preoptic, medial basal hypothalamus and median eminence are involved in estrogen-negative feedback. Endocrinology 107, 892 - 901.

4. ADVIS, J.P., OJEDA, S.R. (1978). - Hyperprolactinemia induced precocious puberty in the female rat ovarian site of action. Endocrinology 103, 924 - 935.

5. ADVIS, J.P., OJEDA, S.R. (1979). - Acute and delayed effects of anterior pituitary transplants in inducing precocious puberty in the female rat. Biol. Reprod. 20, 879 - 887.

6. ADVIS, J.P., RAMIREZ, V.D. (1977). Plasma levels of LH and FSH in female rats with precocious puberty induced by hypothalamic lesions. Biol. Reprod. 17, 313 - 320.

7. ADVIS, J.P., RICHARDS, J.S., OJEDA, S.R. (1981). - Hyperprolactinemia induced precocious puberty: studies on the mechanism by which prolactin enhances ovarian progesterone responsiveness to gonadotropins in prepubertal rats. Endocrinology 108, 1324 - 1333.

8. ADVIS, J.P., VERBEKEN, K., ALVAREZ, E.O., RODRIGUEZ,S. (1977). - Ovulatory response to gonadotropin administration in maturing rats with lesions in the anterior hypothalamic area. Biol. Reprod. 17, 327 - 332.

9. ALVAREZ, E.O. (1979). - Diurnal variations of prolactin in the plasma of maturing female rats bearing hypothalamic lesions. Acta endocrinol. 90, 434 - 439.

10. ALVAREZ, E.O., HANCKE, J.L., ADVIS, J.P. (1977). - Indirect evidences of prolactin involvement in precocious puberty induced by hypothalamic lesions in female rats. Acta endocrinol. 85, 11 - 17.

11. ANDREWS, W.W., OJEDA, S.R. (1977). - On the feedback action of estrogen on gonadotropin and prolactin release in infantile female rats. Endocrinology 101, 1517 - 1523.

12. ARAKI, S., TORAN-ALLERRAND, C.D., FERRIN, M., VANDE-VIELE, R.L. (1975). - Immunoreactive gonadotropin-releasing hormone (Gn-RH) during maturation in the rat: ontogeny of regional hypothalamic differences. Endocrinology 97, 693 - 697.

13. ARENDASH, G.W., GALLO, R.V. (1979). - Regional differences in response to electrical stimulation within the medial preoptic-suprachiasmatic region on blood luteinizing hormone levels in ovariectomized and ovariectomized estrogen primed rats. Endocrinology 104, 333 - 343.

14. BACK, C., BITAN, A., JOOLY, G., GRANGE, G. (1969). - Puberte precoce avec tumeurdu diencephale. Ann. Pediatr. (Paris) 16, 762 - 767.

15. BAKER, F.D., KRAGT, C.L. (1969). - Maturation of the hypothalamic pituitary gonadal negative feedback system. Endocrinology 85, 522 - 527.

16. BARNES, N.D., CLOUTIER, M.D., HAYLES, A.B. (1974). The central nervous system and precocious puberty. In: GRUMBACH, M.M., GRAVE, G.D., MAYER, F.E. (eds.): Control of the Onset of Puberty. John Wiley and Sons Inc., New York, pp 213 - 228.

17. BARRACLOUGH, C.A. (1973). Sex-steroid-regulation of reproductive neuroendocrine processes. In: GREEP, R.O. (ed.): Handbook of Physiology, Endocrinology II, Part. I. Waverly Press, Baltimore, pp 29 - 56.

18. BAUER, H.G. (1954). - Endocrine and other clinical manifestation of hypothalamic diseases. J. clin. Endocrinol. Metabol. 14, 13 - 31.

19. BAUER, H.G. (1959). - Endocrine and metabolic condition releted to pathology in the hypothalamus: a review. J. nervous, mental Dis. 128, 323 - 338.

20. BECK, W., ENGELBARTH, S., GELATO, S., WUTTKE, W. (1977). - Antigonadotrophic effect of prolactin in adult castrated and in immature female rats. Acta endocrinol. 84, 62 - 71.

21. BECK, W., WUTTKE, W. (1977). - Desensitization of the dopaminergic inhibition of pituitary luteinizing hormone release by prolactin in ovarectomized rats. J. Endocrinol. 74, 67 - 74.

22. BEN-JONATHAN, N. (1980). - Catecholamines and pituitary prolactin release. J. Reprod. Fert. 58, 501 - 512.

23. BIERICH, J.R. (1980). - Pathologie der endokrinen Organe. In: JOPPICH, G., (Herausg.) Lehrbuch der Kinderheilkunde. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 224.

24. BIERICH, J., BLINCK, W., SCHONBERG, D. (1967). - Frühreife bei cerebral-organischen Erkrankungen. Monatsschr. Kinderheilkd. 115, 509 - 516.

25. BOGDANOVE, E.M. (1975). - The role of the brain in the regulation of pituitary gonadotropin secretion. Recent Progr. Hormone Res. 31, 567 - 626.

26. BOGDANOVE, E.M., SCHOEN, H.C. (1959). - Precocious sexual development in female rats with hypothalamic lesions. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 100, 664 - 669.

27. BOGDANOVE, E.M., TARRY, K. (1962). - Site of estrogen inhibition of the pituitary oophorectomie reaction. Anat. Rec. 142, 218 - 223.

28. BRONSTEIN, J.P., LUHAN, J.A., MAVRELIS, W.B. (1942). - Sexual precocity associated with hyperplastic malformation of the tuber cinereum. Am. J. Dis. Child. 64, 211 - 220.

29. BROWN-GRANT, K. (1977). - Physiological aspects of the steroid hormone gonadotropin interrelationship. In: GREEP, R.O., (ed.): International Review of Physiology. Reproductive Physiology II, Vol. U.P. Press. Baltimore, pp 68 - 74.

30. BROWN-GRANT, K., MURRAY, M.A.F., RAISMAN, G., SOOD, M.C. (1977). - Reproductive function in male and female rats following extra- and intrahypothalamic lesions. Proc. R. Soc. 198, 267 - 278.

31. BROWN-GRANT, K., RAISMAN, G. (1972). - Reproductive function in the rat following selective destruction of afferent fibres to the hypothalamus from the limbic system.
Brain Res. 46, 23 - 42.

32. BROWN-GRANT, K., RAISMAN, G. (1977). - Abnormalities in reproductive function associated with the destruction of the suprachiasmatic nuclei in female rats.
Proc. R. Soc. 198, 279 - 296.

33. BRUTON, O.C., MORTZ, D.C., GERARD, E.S. (1961). - Precocious puberty due to secreting chorionepithelioma (teratoma) of the brain.
J. Pediatr. 59, 719 - 725.

34. CALIGARIS, L., ASTRADA, J.J., TALEISNIK, S. (1972). - Influence of age on the release of luteinizing hormone induced by oestrogen and progesterone in immature rats.
J. Endocrinol. 55, 97 - 103.

35. CHANG, N., NIKOTOVITCH-WINER, M. (1970). - The role of the ovarian feedback in the maturation of the pituitary gonadotrophic functions.
Anat. Rec. 166, 290 - 301.

36. CHENG, H.C., JOHNSON, D.C. (1973/74). - Serum estrogens and gonadotropins in developing androgenized and normal female rats.
Neuroendocrinology 13, 357 - 365.

37. CLEMENS, I.A., MINAGUCHI, H., STOREY, R., VOOGT, J.L., MEITES, J. (1969). - Induction of precocious puberty in female rats by prolactin.
Neuroendocrinology 4, 150 - 156.

38. CLEMENS, J.A., SHAAR, C.J., KEBER, J.W., TANDY, W.A. (1971). - Areas of brain stimulatory to LH and FSH secretion.
Endocrinology 88, 180.

39. CLEMENS, J.A., SMALSTIG, E.B., SAWYER, B.D. (1976). - Studies on the role of the preoptic area in the control of reproductive function in the rat.
Endocrinology 99, 728 - 735.

40. COCCAGNA, G. (1964). - Precocious puberty and glioma of the chiasma.
Rev. Neurobiol. 10, 446 - 459.

41. CORBIN, M., SCHOTTELIUS, F.G. (1960). - Effects of posterior hypothalamic lesions on sexual maturation of immature female albino rats.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 103, 208 - 210.

42. CORBIN, M., SCHOTTELIUS, F.G. (1961). - Estrogen therapy in immature female rats with posterior hypothalamic lesions.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 106, 841 - 844.

43. CRITCHLOW, W., BAR-SELA, M.E. (1967). - Control of the onset of puberty. In: MARTINI, L., GANONG, W.F. (eds.): Neuroendocrinology, Vol. 2. Academic Press, New York, London, pp 101 - 162.

44. DAVIDSON, J.M. (1969). Feedback of gonadotropin secretion. In: GANONG, W.F., MARTINI, L. (eds.): Frontiers in Neuroendocrinology. Academic press, New York, pp 343 - 388.

45. DE HERTOGH, R., ECKA, E., WANDERHEYDEN, J., HOET, J.J. (1970). - Metabolic clearence rates and interconversion factors of estrone and estradiol-17ß in immature and adult female rat.
Endocrinology 87, 874 - 880.

46. DIEPEN, R. (1962). - Der Hypothalamus. In: MÖLLENDORFF, W., BARGMANN, W. (Herausg.): Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Bd. IV/7. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg.

47. DÖCKE, F. (1981). - The limbic system and female sexual maturation. In: WUTTKE, W. and HOROWSKI, R. (eds.): Gonadal Steroids and Brain Function. Res. Suppl. 3. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, pp 208 - 221.

48. DÖCKE, F., DÖRNER, G. (1974). - Oestrogen and the control of gonadotropin secretion in the immature female rat.
J. Endocrinol. 63, 285 - 298.

49. DÖCKE, F., DÖRNER, G. (1975). - Anovulation in adult female rats after neonatal intracerebral implantation of oestrogen.
Endokrinologie 65, 375 - 377.

50. DÖCKE, F., DÖRNER, G. (1977). - Tierexperimentelle Untersuchungen zur neurohormonellen Kontrolle der weiblichen Pubertät. 1. Mitt.: Einfluß von Östrogen auf den Pubertätseintritt bei der weiblichen Ratte.
Zbl. Gynäkol. 100, 3 - 12.

51. DÖCKE, F., DÖRNER, G. (1979). - Experimental studies on the neurohormonal control of female puberty. Zbl. Gynäkol. 101, 1082 - 1988.

52. DÖCKE, F., LANGE, T., DÖRNER, G. (1980a). - Involvement of a cholinergic mechanism in the mediation of hippocampal influences on female sexual maturation and somatic development. Endokrinologie 75, 8 - 12.

53. DÖCKE, F., ROHDE, W., LANGE, T., DÖRNER, G. (1980b). - Evidence for direct central nervous inhibition of LH secretion during sexual maturation of female rats. Endokrinologie 75, 1 - 7.

54. DÖCKE, F., LEMKE, M., OKRASA, R. (1976). - Studies on the puberty-controlling function of the mediocortical amygdala in the immature female rat. Neuroendocrinology 20, 166 - 175.

55. DÖCKE, F., MOLDENHAUER, U. (1977). - Influence of the mediocortical amygdala on PMSG-induced ovulation in immature female rats. Endokrinologie 70, 19 - 26.

56. DÖCKE, F., ROHDE, W., BAO, T.N., BRAUN, W., DÖRNER, G. (1978a). - Studies on the time and localization of the puberal desensitization to oestrogen in female rats. Endokrinologie 71, 257 - 265.

57. DÖCKE, F., ROHDE, W., SMOLLICH, A., DÖRNER, G. (1978b). - Hormones and brain maturation in the control of female puberty. In: DÖRNER, G. and KAWAKAMI, M. (eds.): Hormones and Brain Development. Elsevier, Amsterdamm-New-York-Oxford, pp 327 - 340.

58. DÖCKE, F., ROHDE, W., LANGE, T., GEIER, Th., DÖRNER, G. (1981a). - Further studies on the hypothalamic desensitization to estrogen in immature female rats: evidence for a possible role in the control of puberty. Endokrinologie 77, 1 - 12.

59. DÖCKE, F., ROHDE, W., DÖRNER, G. (1981b). - Failure to demonstrate a significant influence of ovarian maturity on the onset of puberty in female rats. Endokrinologie 77, 269 - 272.

60. DÖCKE, F., ROHDE, W., BADELL, J., GEIER, Th., DÖRNER, G. (1981c). - Influence of neonatal ovariectomy on the developmental patterns of serum gonadotropins, hypothalamic LH-RH concentration and organ weights in female rats. Endokrinologie 77, 273 - 285.

61. DÖHLER, K.D. (1974). - Die hormonelle Steuerung der sexuellen Reifung, des weiblichen Östruszyklus und der Gravidität bei der Ratte.
Math.-nat. Diss. Georg-August-Universität, Göttingen.

62. DÖHLER, K.D., WUTTKE, W. (1974). - Serum LH, FSH, prolactin and progesterone from birth to puberty in female and male rats.
Endocrinology 94, 1003 - 1008.

63. DÖHLER, K.D., WUTTKE, W. (1975). - Changes with age in levels of serum gonadotropins, prolactin, and gonadal steroids in prepuberal male and female rats.
Endocrinology 97, 898 - 907.

64. DÖHLER, K.D., WUTTKE, W. (1976). - Circadian fluctuations of serum hormone levels in prepuberal male and female rats.
Acta endocrinol. 83, 269 - 279.

65. DOMANSKI, E., PRZEKOP, T., POLKOWSKA, J. (1980). - Hypothalamic centers involved in the control of gonadotropin secretion.
J. Reprod. Fert. 58, 493 - 499.

66. DONOSO, A.O., DE GUTIERREZ-MOYANO, M.B., SANTOLAYA, R.C. (1969). - Metabolism of NE in the hypothalamus of castrated rats.
Neuroendocrinology 4, 12 - 19.

67. DONOVAN, B.T. (1974). - The role of the hypothalamus in puberty.
Progr. in Brain Res. 41, 249 - 253.

68. DONOVAN, B.T., VAN DER WERFF TEN BOSCH, J.J. (1956). - Precocious puberty in rats with hypothalamic lesions.
Nature 178, 745 - 754.

69. DONOVAN, B.T., VAN DER WERFF TEN BOSCH, J.J. (1959). - Hypothalamic and sexual maturation in the rat.
J. Physiol. (London) 147, 78 - 92.

70. DONOVAN, B.T., VAN DER WERFF TEN BOSCH, J.J. (1965). - Physiology of Puberty. Edward Arnold LTD, London.

70a. DÖRNER, G., HINZ, G., DÖCKE, F., TÖNJES, R. (1977). Effects of psychotrophic drugs on brain differentiation in female rats.
Endokrinologie 70, 113 - 123.

71. DOTT, N.M. (1938). - Surgical aspects of the hypothalamus. In: The Hypothalamus. Oliver and Boyd, Edinburgh and London, pp 131 - 185.

72. DRIGGS, J.W., SPATZ, B. (1977). - Pubertas praecox bei einer hyperplastischen Mißbildung des Tuber cinereum. Virchows Arch. path. Anat. 305, 567 - 592.

73. ECKSTEIN, B. (1975). - Studies on the mechanism of the onset of puberty in the female rat. J. Steroid Biochem. 6, 873 - 878.

74. EISENFELD, A.J., AXELROD, J. (1967). - Evidence for estradiol binding sites in the hypothalamus. Effects of drugs. Biochem. Pharmacol. 6, 1781 - 1785.

75. ELDRIDGE, J.C., MC PHERSON, J.C., MAHESH, V.B. (1974). - Maturation of the negative feedback control of gonadotropin secretion in the female rat. Endocrinology 94, 1536 - 1540.

76. ELWERS, M., CRITCHLOW, V. (1960). - Precocious ovarian stimulation following hypothalamic and amygdaloid lesions in rats. Am. J. Physiol. 198, 381 - 385.

77. ELWERS, M., CRITCHLOW, V. (1961). - Precoccious ovarian stimulation following interruption of stria terminalis. Am. J. Physiol. 202 - 284.

78. ENEROTH, P., GUSTAFSSON, J., SKETT, P., STEINBERG, A. (1975). - Sex dependent prepuberal gonadotropin surges in the rat. J. Endocrinology 65, 91 - 98.

79. EVERETT, J.W. (1964). - Central neural control of reproductive function of the adenohypophysis. Physiol. Rev. 44, 373 - 431.

80. EVERETT, J.W., RADFORD, H.M. (1961). - Irritative deposits from stainless steel electrodes in the preoptic rat brain causing release of pituitary gonadotropin. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 108, 604.

81. FLERKÓ, B. (1957). - Einfluß experimenteller Hypothalamusläsionen auf die durch Follikelhormon indirekt hervorgerufene Hemmung der Luteinisation. Endokrinologie 34, 202 - 208.

82. FLERKÓ, B. (1971). - Die Rolle des Hypothalamus bei der hormonellen Sexualsteuerung. J. Neuro-visc. Rel. Suppl. X, 3 -14.

83. FLERKÓ, B., BARDOS, V. (1960). - Pituitary hypertrophy after anterior hypothalamic lesions. Acta endocrinol. 35, 375 - 380.

84. FRAWLEY, L.S., HENDRICKS, D.M. (1979). - Mode of gonadotropin secretion in infantile female rats and the role of estrogen in feedback regulation. Endocrinology 105, 1064 - 1972.

85. FUXE, K., GOLDSTEIN, M., HÖKFELT, T., JONSSON, G., LIDBRINK, P. (1974). - Dopaminergic involvement in hypothalamic function: extra-hypothalamic and hypothalamic control. A neuroanatomical analysis. Adv. Neurol. 5, 405 - 419.

86. GANONG, W.F. (1974). - Lehrbuch der medizinischen Physiologie. 3. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. S. 275 - 311.

87. GELATO, M., DIBBET, J., MARSHALL, S., MEITES, J., WUTTKE, W. (1976). - Prolactin-adrenal interactions in the immature female rat. Ann. Biol. anim., Biochemie, Biophys. 16, 395 - 397.

88. GELLERT, R.J., GANONG, W.F. (1960). - Precocious puberty in rats with hypothalamic lesions. Acta endocrinol. 33, 569 - 576.

89. GERALL, A., DUNLAP, S. (1971). - Evidence that ovaries of the neonatal rat secrete active substances. J. Endocrinol. 50, 529 - 530.

90. GINSBURG, M., MACLUSKY, N.J., MORRIS, I.D., THOMAS, P.J. (1972). - Ontogenesis of high affinity binding of oestradiol in hypothalamic and pituitary cytosol. J. Endocrinol. 55, 20 - 21.

91. GLOBUS, J.H., GLOBUS, R.S. (1942). - Infundibuloma. A newly recognized tumor neurohypophyseal derivation with a note on the saccus vasculosus. J. Neuropath. Exp. Neurol. 1, 59 - 80.

92. GOLDMAN, B., GORSKI, R. (1971). - Effects of gonadal steroids on the secretion of LH and FSH in neonatal rats. Endocrinology 89, 112 - 115.

93. GRAY, G.D., SÖDERSTEN, P., TALLENTIRE, J., DAVIDSON, J.M. (1978). - Effects of lesions in various structures of the suprachiasmatic preoptic region on LH-regulation and behavior in female rats. Neuroendocrinology 25, 174 - 191.

94. GRLENSTEIN, B.G., PUIG-DURAN, E., MACKINNON, P.C.B. (1977). - Measurement of the unbound oestradiol-17ß fraction in sera of developing female rats by a miniature method of steady-state gel filtration. J. Endocrinol. 72, 56 P.

95. HALASZ, B. (1969). - The endocrine effects of isolation of the hypothalamus from the rest of the brain. In: GANONG, W.F., MARTINI, L. (eds.): Frontiers in Neuroendocrinology. Academic press, New York, pp 307 - 342.

96. HALASZ, B., GORSKI, R.A. (1967). - Gonadotrophic hormone secretion in female rats after partial or total interruption of neural afferents to the medial basal hypothalamus. Endocrinology 80, 608 - 622.

97. HALASZ, B., PUPP, L. (1965). - Hormonal secretion of the anterior pituitary after physical interruption of all nervous pathways to the hypophysiotrophic area. Endocrinology 77, 553 - 562.

98. HALDEMAN, K.O. (1927). - Tumors of the pineal gland, Arch. Neurol. Psychiat. 18, 724 - 754.

99. HAYASHI, S., MIZUKAMI, S. (1979). - Effects of transection of anterior connections to the mediobasal hypothalamus in neonatal female rats on the onset of sexual cycles. Exp. Neurology 63, 211 - 219.

100. HAYASHI, S., ORIMO, T. (1975). - Sterility and delayed opening of the vaginal membrane following electrolytic lesions placed neonatally in the medial preoptic area in female rats. Endocrinol. Jpn. 22, 409 - 412.

101. HOHLWEG, W. (1934). - Veränderungen des Hypophysenvorderlappens und des Ovariums nach Behandlung mit großen Dosen von Follikelhormonen. Klin. Wochenschr. 13, 92 - 95.

102. HOHLWEG, W., DOHRN, M. (1932). - Über die Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen und Keimdrüsen. Klin. Wochenschr. 11, 233 - 235.

103. HOHLWEG, W., JUNKMANN, K. (1932). - Die hormonal-nervöse Regulierung der Funktion des Hypophysenvorderlappens. Klin. Wochenschr. 11, 321 - 323.

104. HÖKFELT, T., FUXE, K. (1972). - On the morphology and neuroendocrine role of the hypothalamic catecholamine neurons. In: KNIGGE, K., SCOTT, A., WEINDL, A. (eds.) "Brain Endocrine Interactions: Median Eminence, Structure and Function". Karger, Basel, p. 181.

105. HOROWITZ, S., VAN DER WERFF TEN BOSCH, J.J. (1962). - Hypothalamic sexual precocity in female rats operated shortly after birth. Acta endocrinol. 41, 301 - 313.

106. HORRAX, G., WYATT, J.P. (1947). - Ectopic pinealoma in the chiasmal region. J. Neurosurg. 4, 309 - 326.

107. HUNG, W., MILHORAT, T.H., NELSON, K.B., AUGUST, G.P. (1971). - Sexual precocity as the only sign of a brain tumor in a nine-year-old boy. Am. J. Dis. Child. 121, 524 - 527.

108. JOLLY, H. (1955). - Sexual precocity. Charles C. Thomas, Springfield, Jll.

109. JUDGE, D.M., KULIN, H.E., PAGE, R., SANTEN, R., TRPUKDI, S. (1977). - Hypothalamic hamartoma: a source of luteinizing-hormone-releasing factor in precocious puberty. N. Engl. J. Med. 296, 7 - 10.

110. KALRA, S.P., McCANN, S.M. (1973). - Effects of drugs modifying catecholamine synthesis on LH release induced by preoptic stimulation in the rat. Endocrinology 93, 356 - 362.

111. KAMBERI, J.A., DeVELLIS, J., BACLEON, E.S., INGLISH,D. (1980). - Hormonal patterns of the hypothalamo-pituitary-gonadal-axis in the rat during postnatal development and sexual maturation. Endocrinology 75, 129 - 140.

112. KATO, J. (1970). - A soluble receptor for estradiol in rat anterior hypothalamus. J. Biochem. 68, 759 - 768.

113. KATO, J. (1975). - Receptor proteins for androgen and estrogen in the hypothalamo-hypophyseal unit. Brain Endocrinol. 11, 217 - 229.

114. KATO, J. (1977). - Receptors and mechanism of action of steroid hormones. In: PASQUALINI, J., (ed.): Steroid Hormone Receptors in Brain, Hypothalamus and Hypophysis, Part II. Marcel Dekker, New York, Basel, pp 603 - 671.

115. KATO, J., ATSUMI, Y., INABA, M. (1971). - Development of estrogen receptors in the rat hypothalamus. J. Biochem. 70, 1051 - 1053.

116. KATO, J., ATSUMI, Y., INABA, M. (1974). - Estradiol receptors in female rat hypothalamus in the development stages and during pubescence. Endocrinology 94, 309 - 317.

117. KATO, J., VILLEE, C.A. (1967). - Estradiol receptors in female rat hypothalamus and hypophysis. Endocrinology 80, 567 - 578.

118. KITAY, J.I. (1953). - Pineal lesions and precocious puberty; a review. J. Clin. Endocrinol. Metabol. 14, 622 - 625.

119. KRAGT, C.L., DAHLGREN, J. (1972). - Development of neural regulation of follicle stimulating hormone (FSH) secretion. Neuroendocrinology 9, 30 - 40.

120. KRAGT, C.L., MASKEN, J.F., BLOCH, G.J. (1971). - Similarities and differences in plasma FSH and LH concentrations in developing male and female rats. Proc. int. Un. Physiol. Sci. 9, 323 (Abstr.).

121. KULIN, H.E., REITER, E.O. (1972). - Ontogeny of the invitro uptake of tritiated estradiol by the hypothalamus of the female rat. Endocrinology 90, 1371 - 1374.

122. LABHSETWAR, A.P. (1967). - Age dependent changes in pituitary gonadal relationship, a study of ovarian compensatory hypertrophy. Endocrinology 89, 387 - 393.

123. LANGE-COSACK, H.(1952). - Verschiedene Gruppen der hypothalamischen Pubertas praecox. 2. Mitt.: Sexuelle Frühreife bei verschiedenen hypothalamischen Krankheitsprozessen (Mit Ausnahme der hyperplastischen Mißbildung) und bei Zirbeltumoren. Dtsch. Z. Nervenheilk. 168, 237 - 266.

125. LAWTON, J.E., CARTER, C.H. (1970). - Role of amygdala in regulating LH secretion in the adult female rat. Am. J. Physiol. 218, 622 - 626.

126. LIN, C.S., LEE, K.F., O'HARA, A.E. (1976). - Congenital astrocytomas: the roentgenographic manifestations. Am. J. Roent. Rad. Therap. Nucl. Med. 115, 78 - 85.

127. LISK, R.D., (1960). - Estrogen sensitive centers in the hypothalamus of the rat. J. Exp. Zool. 145, 197 - 203.

128. LIST, C.F., DOWMAN, C.E., BAGCHI, B.K., BEBIN, J. (1956). - Posterior hypothalamic hamartomas and gangliogliomas causing precocious puberty. Neurology 6, 164 - 175.

129. [illegible], A., ENGLOTH, P., GUSTAFSSON, J.A., [illegible], F. (1977). - Effects of estradiol benzoate on catecholamine level and turnover in discrete areas of the median eminence and the limbic forebrain and on plasma LH, FSH and prolactin concentrations in the ovariectomized female rat. Endocrinology 101, 1559 - 1569.

130. LOOP, J.W. (1964). - Precocious puberty, pneumoencephalography demonstrating a hamartoma in the absence of cerebral symtoms. N. Engl. J. Med. 271, 409 - 411.

131. LU, K.H., KOCH, Y., MEITES, J. (1971). - Direct inhibition by ergocornine of pituitary prolactin secretion. Endocrinology 89, 229 - 233.

132. LUNG, D.N., DÖCKE, F. (1981). - Estrogen and the puberty-advancing effect of hyperprolactinemia in female rats. Endokrinologie 77, 286 - 290.

133. MACKINTOSH, P., MATTOCK, J., TER HAAR, M.B. (1976). - Serum gonadotropin levels during development in male, female and androgenized female rats and the effect of general disturbance on high LH levels. J. Endocrinol. 70, 361 - 371.

134. MALVEN, P.V., HOGE, W.R. (1971). - Effect of ergocornine on prolactin secretion by hypophyseal homografts. Endocrinology 88, 445.

135. MARSHALL, F.H.A. (1922). - The Physiology of Reproduction. 2nd ed., Longmans, Green and Co., London.

136. McCANN, S.M. (1974). - Regulation of secretion of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone. In: KNOBIL, E., SAWYER, C.H. (eds.): Handbook of Physiology, vol. IV, Am. Physiol. Soc., Washington, pp 489 - 517.

137. McCANN, S.M., KRULICH, L., OJEDA, S.R., NEGRO-VILAR, A., VIJAYAN, E. (1979). - Neurotransmitters in the control of anterior pituitary function. In: FUXE, K., HÖKFELT, T., LUFT, R. (eds.): Central Regulation of the Endocrine System. Plenum Press, New York, p. 329.

138. McCANN, S.M., RAMIREZ, V.D. (1964). - The neuroendocrine regulation of hypophyseal luteinizing hormone secretion. Rec. Progr. Hormone Res. 20, 131 - 181.

139. Mc KERNS, K.W. (1971). The Sex Steroids. Appleton-Century Crofts, New York, p 53.

140. MEIJS-ROELOFS, H.M.A. (1973). - Sexual Maturation in the Female Rat. Proefschrift, Erasmus Univ., Rotterdam.

141. MEIJS-ROELOFS, H.M.A., DE GREEF, W.J., UILENBROEK, J.Th.J. (1975). - Plasma progesterone and its relationship to serum gonadotropins in immature female rats. J. Endocrinol. 64, 329 - 336.

142. MEIJS-ROELOFS, H.M.A., KRAMER, P. (1979). - Maturation of the inhibitory feedback action of oestrogen on follicle-stimulating hormone secretion in the immature female rat: a role for alpha-fetoprotein J. Endocrinol. 81, 199 - 208.

143. MEIJS-ROELOFS, H.M.A., MOLL, J. (1972). - Differential effects of anterior and middle hypothalamic lesions on vaginal opening and cyclicity. Neuroendocrinology 9, 297 - 303.

144. MEIJS-ROELOFS, H.M.A., MOLL, J. (1976). - Sexual Maturation. Ann. Biol. anim. Biochimie, Biophys. 16, 267 - 506.

145. MEIJS-ROELOFS, H.M.A., UILENBROEK, J.Th,J., OSMAN, P., WELSCHEN, R. (1973). - Plasma levels of gonadotropins and follicular growth in prepuberal rats. In: PETERS, H., (ed.): The Development and Maturation of the Ovary and Its Functions. Excerpta Medica ICS 267, 3 - 11.

146. MEITES, J., NICOLL, C.S., TALWATHER, P.K. (1963). - The central nervous system and the secretion and release of prolactin. In: NALBANDOV, A.V. (ed.): Advances in Neuroendocrinology.
University of Illinois Press, Urbana, pp 238 - 277.

147. MOLL, J., MEIJS-ROELOFS, H.M.A., KRAMER, P., DULLAART, J. (1976). - Effects of electrical stimulation and of direct current and high frequency lesions of the hypothalamus on gonadotropin release and puberty in female rats.
Ann. Biol. anim. Biochimie, Biophys., 16, 433 - 441.

148. MORLEY, T.P. (1954). - Hypothalamic tumors and precocious puberty.
J. Clin. Endocrinol. Metabol. 14, 1 - 12.

149. MOTTA, M., FRASCHINI, F., GUILIANI, G., MARTINI, L. (1968). - The central nervous system, estrogen and puberty.
Endocrinology 83, 1101 - 1107.

150. NAGASAWA, H., MEITES, J. (1970). - Suppression by ergocornine and iproniacid of carcinogen-induced mammary tumors in rats: effects on pituitary and serum prolactin levels.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 135,469.

151. NORTHFIELD, D.W.C., RUSSELL, D.S. (1967). - Pubertas praecox due to hypothalamic hamartoma: report of two cases surviving surgical removal of the tumor.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 30, 166 - 173.

152. NUNEZ, E., ENGELMANN, F., BENASSAYAG, C., SAVO, L., CREPY, O., JAYLE, M.F. (1971). - Mise en evidence d'une fraction proteique liant les oestrogenes dans le serum de rats impuberes.
C.r.hebd. Seance Acad. Sci., Paris 272, 2396 - 2399.

153. OJEDA, S.R., JAMESON, H.E. (1977). - Developmental patterns of plasma and pituitary growth hormone (GH) in the female rat.
Endocrinology 100, 881 - 889.

154. OJEDA, S.R., KALRA, P.S., McCANN, S.M. (1975). - Further studies on the maturation of the estrogen negative feedback on gonadotropin release in female rat.
Neuroendocrinology 18, 242 - 255.

155. OJEDA, S.R., RAMIREZ, V.D. (1972). - Plasma levels of LH and FSH in maturing rats: response to hemigonadectomy.
Endocrinology 90, 466 - 472.

156. OJEDA, S.R., RAMIREZ, V.D. (1973/74). - Short term steroid treatment on plasma LH and FSH in castrated rats from birth to puberty.
Neuroendocrinology 13, 100 - 114.

157. OJEDA, S.R., WHEATON, J.E., JAMESON, H.E., McCANN, S.M. (1976). - The onset of puberty in the female rat: Changes in plasma prolactin, gonadotropin, luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) and hypothalamic LH-RH content.
Endocrinology 98, 630 - 638.

158. OLSEN, L., FUXE, K., HÖKFELT, T. (1971). - Effects of pituitary transplants on the tubero-infundibular dopamin neurons in various endocrine states.
Acta endocrinol. 71, 233 - 243.

159. PAPEZ, J.W., ECKER, A. (1947). - Precocious puberty with hypothalamic tumor (Infundibuloma).
J. Neuropath. Exp. Neurol. 6, 15 - 23.

160. PARKER, C.R.J., MAHESH, V.B. (1976). - Hormonal events surrounding the natural onset of puberty.
Biol. Reprod. 14, 347 - 353.

161. PFAFF, D., KEINER, M. (1973). - Atlas of estradiol-concentrating cells in the central nervous systems of the female rat.
J. Compar. Neurol. 151, 121.

162. PLAPINGER, L., McEWEN, V.B. (1973). - Ontogeny of oestradiol-binding sites in rat brain. I. Appearenence of presumptive adult receptors in cytosol and nuclei.
Endocrinology 93, 1119 - 1128.

163. PUIG-DURAN, E., GREENSTEIN, B.D., MACKINNON, P.C.B. (1979). - The effects of serum oestrogen-binding components on the unbound oestradiol-17ß fraction in the serum of developing female rats and on the inhibition of (^{3}H) oestradiol uptake by uterine tissue in vitro.
J. Reprod. Fert. 56, 707 - 714.

164. PURVES, H.D. (1961). - Morphology of hypophysis related to its function. In: YOUNG, W. (ed.): Sex and Internal Secretion, Vol. I. Willams and Wilkins Co., Baltimore, pp 161 - 239.

165. RABII, J., GANONG, W.F. (1976). - Responses of plasma estradiol and plasma LH to ovariectomy, ovariectomy plus adrenalectomy and estrogen injection at various ages.
Neuroendocrinology 20, 270 - 281.

166. RAMALEY, J.A. (1979). - Development of gonadotropin regulation in the prepubertal mammal.
Biol. Reprod. 20, 1 - 31.

167. RAMALEY, J.A., CAMPBELL, G.T. (1977). - Serum prolactin concentration in the adrenalectomized rat: relationchips to puberty onset.
Endocrinology 101, 890 - 897.

168. RAMALEY, J.A., GORSKI, R. (1967). - The effect of hypothalamic deafferentation upon puberty in the female rat.
Acta endocrinol. 56, 661 - 673.

169. RAMALEY, J.A., SIECK, G. (1975). - Adrenal-gonadal function in rats with frontal hypothalamic transection.
Neuroendocrinology 18, 55 - 64.

170. RAMIREZ, V.D. (1971). - Sex and brain-pituitary function at puberty. In: SAWYER, C.P. and GORSKI, R.A. (eds.): Steroid Hormones and Brain Function. UCLA Forum in Medical Sciences, Los Angeles, pp 301 - 310.

171. RAMIREZ, V.D., McCANN, S.M. (1963). - Comparison of the regulation of luteinizing hormone (LH) secretion in immature and adult rats.
Endocrinology 72, 452 - 464.

172. RAUM, W.J., GLASS, A.R., SWERDLOFF, R.S. (1980). - Changes in hypothalamic catecholamine neurotransmitters and pituitary gonadotropins in the immature female rat: relationship to the gonadostat theory of puberty onset.
Endocrinology 106, 1253 - 1258.

173. RAYNAUD, J.P., MERCIER, C., BAULIEU, E.E. (1971). - Rat estradiol binding plasma protein (EBP).
Steroids 18, 767 - 788.

174. REICHLIN, S. (1968). - Neuroendocrinology. In: WILLAMS, R.H. (ed.): Textbook of Endocrinology. Saunders, Philadelphia, pp 967 - 1016.

175. RICHTER, R.B. (1951). - The hamartoma of the hypothalamus associated with pubertas praecox.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 10, 368 - 383.

176. RODRIGUEZ-SIERRA, J.F., SRIDARAN, R., BLAKE, C.A. (1980). - Monosodium glutamate disruption of behavioral and endocrine function in the female rat.
Neuroendocrinology 31, 228 - 235.

177. RUF, K.B., YOUNGLAI, E.V., HOLMES, M.J. (1974). - Induction of precocious sexual maturation in female rats by electrochemical stimulation of the brain.
Brain Res. 78, 437.

178. SAUL BALAGURA, M.D., KENNETH SCULMAN, M.D., EDNA, H., SOBEL, M.D. (1979). - Precocious puberty of cerebral origin.
Surgical Neurology, 11, 4 - 10.

179. SCHIAVI, R. (1964). - Effect of anterior and posterior hypothalamic lesions on precocious sexual maturation.
Am. J. Physiol. 206, 805 - 810.

180. SCHMIDT, E., HALLERVORDEN, J., SPATZ, H. (1958). - Die Entstehung der Hamartome am Hypothalamus mit und ohne pubertas praecox.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 177, 235 - 262.

181. SCHONBERG, D. (1971). - Hamartome des Tuber cinereum bei pubertas praecox.
Endokrinologie und Diagnostik in vivo.
Radiologe 11, 319 - 321.

182. SELATO, G., VIGH, S., SCHALLY, A.V., ARIMURA, A., FLERKO, B. (1976). - Immunohistological study of the origin of LH-RH containing nerve fibers of the hypothalamus.
Brain Res. 103, 517 - 523.

183. SHERWOOD, N.M., TIMIRAS, P.S. (1974). - Comparison of direct current and radio-frequency-current lesions in the rostral hypothalamus with respect to sexual maturation in the female rat.
Endocrinology 94, 1275 - 1288.

184. SIGURJONSDOTTIR, T.J., HAYLES, A.B. (1968). - Precocious puberty; a report of 96 cases.
Am. J. Dis. Child. 115, 309 - 321.

185. SMITH, E.R., DAVIDSON, J.M. (1968). - Role of estrogen in the cerebral control of puberty in female rats. Endocrinology 82, 100 - 108.

186. STEELE, R.E. (1977). - Role of the ovaries in maturation of the estradiol-luteinizing hormone negative feedback system of the pubertal rat. Endocrinology 101, 587 - 597.

187. STEELE, R.E., WEISZ, J. (1974). - Changes in sensitivity of the estradiol LH feedback system with puberty in the female rat. Endocrinology 96, 513 - 520.

188. STUMPF, W.E. (1970). - Estrogen-neurons and estrogen-neuron system in the periventricular brain. Am. J. Ana. 129, 207 - 217.

189. STUMPF, W.E., SAR, M., KEEFER, D.A. (1974). - Anatomical distribution of estrogen in the central nervous system of mouse, rat, tree shrew and squirrel monkey. Advances in Bioscience 15. Schering Workshop on Central Actions of Estrogenic Hormones, Berlin March. 4. - 6. 1974. Pergamon Press, Oxford, New York, Toronto, Sydney.

190. TALEISNIK, S., VELASCO, M.E., ASTRADA, J.J. (1970). - Effects of hypothalamic deafferentation on the control of luteinizing hormone secretion. J. Endocrinol. 46, 1 - 7.

191. TESTARD, R. (1974). - Puberte precoce lies a un hamartome traitement par la medroxyprogesterone. Arch. Franco Pediatr. 31, 303 - 314.

192. UILENBROEK, J.Th.J., ARENDSEN DE WOLFF-EXALTO, E. (1977). - Inhibition of the high gonadotropin levels in immature female rats by steroid hormones: effects on follicular development and ovarian activity in adulthood. J. Endocrinol. 72, 56 P.

193. UNGERSTEDT, U. (1971). - Stereotaxis mapping of the monamine pathways in the rat brain. Acta Physiol. Scand. Suppl. 367, 1 - 48.

194. VAN WYK, J.J., GRUMBACH, M.M. (1960). - Syndrome of precocious menstruation and galactorrhea in juvenile hypothyroidism: an example of hormonal overlap in pituitary feedback. J. Pediat. 57, 416.

195. VELASCO, M.E. (1972). - Opposite effects of platinum and stainless steel lesions of the amygdala on gonadotropin secretion.
Neuroendocrinology 10, 301 - 308.

196. VELASCO, M.E., ROTHCHILD, J. (1973). - Factors influencing the secretion of luteinizing hormone and ovulation in response to electrochemical stimulation of the preoptic area in rats.
J. Endocrinol. 58, 163 - 176.

197. VOOGT, J.L., CLEMENS, J.A., MEITES, J. (1969a). - Stimulation of pituitary FSH release in immature female rats by prolactin implantation in the median eminence.
Neuroendocrinology 4, 157 - 163.

198. VOOGT, J.L., CLEMENS, J.A., COLLINGS, W.D. (1969b). - Effect of subcutaneous injections or implants of prolactin into the median eminence on onset of puberty and gonadotropin release in immature female rats.
Fed. Proc. 28, 437.

199. WEINBERGER, L.M., GRANT, F.C. (1941). - Precocious puberty and tumors of the hypothalamus.
A.M.A. Arch. Internal. Med. 67, 762 - 792.

200. WEISZ, J., GUNSALUS, P. (1973). - Estrogen levels in immature female rats: true or spurious - ovarian or adrenal ? In: PETERS, H. (ed.): The Development and Maturing of the Ovary and its Functions.
Exc. Med. ICS 267, 158 - 159.

201. WHEATON, J.E., KRULICH, L., McCANN, S.M. (1975). - Localisation of luteinizing hormone-releasing hormone in the preoptic area and hypothalamus of the rat using radioimmunoassay.
Endocrinology 97,30 - 38.

202. WIEGAND, S.J., TERASAWA, E., BRIDSON, W.E., GRAY, R.W. (1980). - Effects of discrete lesions of preoptic and suprachiasmatic structures in the female rat.
Neuroendocrinology 31, 147 - 157.

203. WILKINS, L. (1957). - The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence.
2nd ed. Blackwell Scientif. Pupl., Oxford.

204. WILKINS, L., BLIZZARD, R.M., MIGEON, C.J. (1965). - The Diagnosis and Traetment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence.
3rd ed. Charles C. Thomas, Springfield ILL, pp 225 - 227.

205. WOLMAN, L., BALMFORTH, G.V. (1963). - Precocious puberty due to hypothalamic hamartoma in a patient surviving to late middle age.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 26, 275 - 280.

206. WUTTKE, W., CASSELL, E., MEITES, J. (1971). - Effects of ergocornine on serum prolactin and LH and on hypothalamic content of PIF and LRF.
Endocrinology 88, 737 - 741.

207. WUTTKE, W., DÖHLER, K.D., GELATO, M. (1976). - Oestrogens and prolactin as possible regulators of puberty.
J. Endocrinol. 68, 391 - 396.

208. WUTTKE, W., GELATO, M. (1976). - Maturation of positive action of estradiol and it's inhibition by prolactin in female rats.
Ann. Biol. anim. Biochimie Biophys. 16, 349 - 362.

209. WUTTKE, W., HÖHN, K.G. (1978). - Ontogeny of preoptic and hypothalamic catecholamine turnover rates and the relation to prolactin and gonadotropin levels. In: DÖRNER, G., KAWAKAMI, M. (eds.): Hormones and Brain Development.
Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam, pp 341 - 349.

210. YAGI, K. (1973). - Changes in firing rates of single preoptic and hypothalamic units following on i.v. administration of estrogen in the castrated female rat.
Brain Res. 53, 343.

211. YING, S.Y., GREEP, R.O. (1971). - Effect of age of rat and dose of a single injection of estradiol benzoat (EB) on ovulation and the facilitation of ovulation by progesterone (P.).
Endocrinology 89, 785 - 790.

Thesen

1. Der Hypothalamus stellt bei der weiblichen Ratte, ebenso wie wahrscheinlich beim Menschen, ein wichtiges Zentrum der pubertätskontrollierenden Mechanismen dar.

2. Rostrale Deafferentationen des Hypothalamus nach der Methode von HALÁSZ führen stets zu einer Zerstörung von präoptischen und/oder hypothalamischen Neuronen und von Nervenbahnen in diesem Gebiet. Bei der Anwendung der preoptic roof section nach TALEISNIK u. Mitarb. werden derartige Gewebszerstörungen vermieden.

3. Die bei präpuberalen Rattenweibchen durchgeführte Unterbrechung der rostro-dorsalen Afferenzen des Hypothalamus von der Amygdala und dem Hippocampus mittels der preoptic roof section bewirkt einen verzögerten Pubertätseintritt. Da diese limbischen Kerngebiete die wesentlichste Bedeutung für die extrahypothalamische Beeinflussung der gonadotropinkontrollierenden Hypothalamusfunktionen haben, kann angenommen werden, daß die verschiedentlich nachgewiesene pubertätsbeschleunigende Wirkung von Läsionen im Hypothalamus nicht auf der Unterbrechung gonadotropinhemmender Afferenzen aus extrahypothalamischen Hirngebieten, sondern auf der Zerstörung von hypothalamischen Neuronen oder intrahypothalamischen Bahnen beruht.

4. Läsionen in der Area praeoptica medialis (APM) am 16. Lebenstag induzieren eine echte Vorverlegung der Pubertät, die durch die Vorverlegung der Vaginalöffnung und der ersten Ovulation und einen zeitlich normalen Ablauf des ersten Ovarialzyklus gekennzeichnet ist.

5. Präpubertale Läsionen in der APM bewirken kein Auftreten des Daueröstrus-Syndroms mit Follikelpersistenz und Anovulation, da alle Tiere sowohl unmittelbar nach dem

Pubertätseintritt als auch zwischen dem 100. und 116. Lebenstag normale Vaginalzyklen und Gelbkörper in den Ovarien aufwiesen.

6. Bilaterale Läsionen im Gebiet der Nucl. ventromedialis und infundibularis (NVI) haben eine stärkere pubertätsbeschleunigende Wirkung als bilaterale Gewebszerstörungen in der APM.

7. Der vorzeitige Pubertätseintritt nach Läsionen im Gebiet der NVI, das bei der Ratte als wichtigster Wirkungsort der Östrogene beim negativen Feedback angesehen wird, beruht wahrscheinlich auf einer Zerstörung östrogensensibler Neurone, denn bereits unmittelbar nach Läsionen am 21. oder 27. Tag war der Hemmeffekt von s.c. verabreichtem Östradiolbenzoat auf die LH- und FSH-Sekretion signifikant reduziert. Wahrscheinlich wird durch diese Desensibilisierung des negativen Östrogen-Feedback ein vorzeitiger Anstieg der Gonadotropinsekretion hervorgerufen, der die beschleunigte Ausreifung der Ovarfunktion bewirkt.

8. Die APM hat einen Einfluß auf den negativen Feedback der Östrogene, da Läsionen in diesem Kerngebiet bei 27 Tage alten Rattenweibchen zu einer Reduzierung der FSH-hemmenden Östrogenwirkung führten.

9. Dieser Einfluß unterscheidet sich von dem des NVI-Gebiete denn im Gegensatz zu Läsionen im Gebiet der NVI reduzierten Läsionen in der APM bei 21 Tage alten Weibchen den gonadotropinhemmenden Östrogeneffekt nicht und hatten im Alter von 27 Tagen keine Wirkung auf die östrogenbedingte Unterdrückung der LH-Sekretion.

10. APM-Läsionen induzieren einen vorzeitigen Pubertätseintri über andere neurohormonale Mechanismen als Läsionen im Gebiet der NVI.

11. Der pubertätsbeschleunigende Effekt von am 16. Lebenstag durchgeführten Läsionen in der APM wird durch die tägliche Verabreichung des Dopaminagonisten Bromokriptin aufgehoben. Das Ergebnis weist darauf hin, daß Gewebszerstörungen in der APM über eine Reduzierung des dopaminergen Tonus im Hypothalamus die Sexualreifung beschleunigen.

12. Ein Einfluß der Bromokriptinbehandlung auf den vorzeitigen Pubertätseintritt nach Läsionen im Gebiet der NVI am 16. oder 27. Lebenstag war nicht nachzuweisen. Dieser Befund bestätigt die Annahme, daß Läsionen in diesem Kerngebiet unmittelbar über die Ausschaltung östrogenbindender Neurone wirksam werden.

Es ist uns eine angenehme Pflicht allen Personen, die uns bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützten, unseren herzlichsten Dank auszusprechen.

Er gebührt insbesondere

Herrn Prof. Dr. sc. med. G. D ö r n e r

für die freundliche Überlassung des Themas.

Vor allem möchten wir unserem Betreuer

Herrn Prof. Dr. med. vet. habil. F. D ö c k e

für seine unermüdliche Unterstützung und großzügige Hilfe danken. Seine Vorschläge und Anregungen waren für uns von hervorragendem Wert.

Unser Dank gilt auch den medizinisch-technischen Assistentinnen Frau Hohenberg, Frau S c h r a m m e Frau F l o e g e l und Frau H o c h b a u m für Ihre gewissenhafte Arbeit.